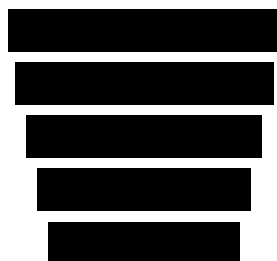




**Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik
do sporządzania roztworu do wstrzykiwań)
w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego
u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych)
z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym
wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1**

ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ.



LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy klinicznej	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Pharming Group N.V. Darwinweg 24 2333 CR Leiden Holandia		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	6
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU.....	9
STRESZCZENIE	10
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 PRZEGŁĄDU SYSTEMATYCZNEGO	26
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	30
2.6. SELEKCJA INFORMACJI.....	30
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I PRZEGŁĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH	31
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	35
2.9. SYNTEZA DANYCH.....	36
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO.....	39
4. PRZEGŁĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	44
4.1. WSTĘP.....	44
4.2. WYNIKI PRZEGŁĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	45
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KONESTATU ALFA (PRODUKT LECZNICZY RUCONEST®) W LECZENIU OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO.....	53
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KONESTATU ALFA WZGLĘDEM KONCENTRATU INHIBITORA C1 ESTERAZY LUB IKATYBANTU W LECZENIU OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE.....	53
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KONESTATU ALFA WZGLĘDEM KONCENTRATU INHIBITORA C1 ESTERAZY LUB IKATYBANTU W LECZENIU OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO – ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA PORÓWNANIA POŚREDNIEGO	53
5.2.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KONESTATU ALFA WZGLĘDEM KONCENTRATU INHIBITORA C1 ESTERAZY W LECZENIU OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO – ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA PORÓWNANIA POŚREDNIEGO	53
5.2.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KONESTATU ALFA WZGLĘDEM IKATYBANTU W LECZENIU OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO – ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA PORÓWNANIA POŚREDNIEGO.....	57
5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KONESTATU ALFA WZGLĘDEM PLACEBO W LECZENIU OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE.....	61
5.3.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ KONESTATU ALFA W LECZENIU OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO PLACEBO	64
5.3.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA KONESTATU ALFA W LECZENIU OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO PLACEBO	77
5.4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KONCENTRATU INHIBITORA C1 ESTERAZY WZGLĘDEM PLACEBO W LECZENIU OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE	90
5.4.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ KONCENTRATU INHIBITORA C1 ESTERAZY W LECZENIU OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO PLACEBO	93
5.4.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA KONCENTRATU INHIBITORA C1 ESTERAZY W LECZENIU OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO PLACEBO	100

5.5.	ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IKATYBANTU WZGLĘDEM PLACEBO W LECZENIU OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE	104
5.5.1.	ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ IKATYBANTU W LECZENIU OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO PLACEBO	107
5.5.2.	ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA IKATYBANTU W LECZENIU OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO PLACEBO	119
5.6.	ANALIZA UŻYTECZNOŚCI KONESTATU ALFA (PROSZEK I ROZPUSZCZALNIK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO WSTRZYKIWAŃ) STOSOWANEGO SAMODZIELNIE	124
5.7.	ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KONESTATU ALFA STOSOWANEGO SAMODZIELNIE/W DOMU – BADANIA OBSERWACYNE	142
6.	BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	151
6.1.	WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	151
6.2.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	152
7.	DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA KONESTATU ALFA.....	183
7.1.	PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA KONESTATU ALFA	184
8.	OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE	192
8.1.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH.....	192
9.	DYSKUSJA	197
10.	OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ.....	218
11.	WNIOSKI KOŃCOWE.....	226
12.	BIBLIOGRAFIA.....	230
13.	SPIS TABEL, SCHEMATÓW	252
14.	ANEKS.....	260
14.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	260
14.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ	277
14.3.	CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	281
14.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH.....	282
14.5.	ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA METAANALIZY/ PORÓWNANIA POŚREDNIEGO	386
14.6.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE	405
14.7.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	407
14.8.	SZCZEGÓŁOWA ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW ZE ZIDENTYFIKOWANYCH PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH I ANALIZ ZBIORCZYCH	452
14.9.	SZCZEGÓŁOWA ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z REFERENCJI UWZGLĘDNIONYCH W DODATKOWEJ OCENIE BEZPIECZEŃSTWA KONESTATU ALFA.....	476
14.10.	OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)	502
14.11.	OCENA BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS.....	508
14.12.	OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2	510
14.13.	OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH W SKALI NICE	514
14.14.	OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ	523
14.15.	TABELE POMOCNICZE	525
14.16.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA	

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”.

.....	531
14.17. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU	534

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
C1 1205-01	Akronim badania klinicznego porównującego efektywność kliniczną konestatu alfa z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym
C1 1310	Akronim badania klinicznego III fazy porównującego efektywność kliniczną konestatu alfa z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza
AK	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
b.d.	Brak danych
C1	Białko (esteraza) - składowa kaskady układu dopełniacza
C1-INH	Inhibitor C1 esterazy
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
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; <i>Komitet ds. Produktów Lekniczych Stosowanych u Ludzi</i>
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
CSR	ang. <i>Clinical study report</i> ; Raport z badania klinicznego
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
HAE	ang. <i>hereditary angioedema</i> ; Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny
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 esteraazy 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 esteraazy 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
IS	Skala do oceny intensywności obrzęku naczynioruchowego
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
j.	Jednostka
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
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjska Agencja zajmująca się oceną kliniczną i farmakoekonomiczną technologii medycznych
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
OLE	ang. <i>Open label extension</i> ; Otwarta faza przedłużona [rozszerzona] badania
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

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
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
TEAE	ang. <i>Treatment emergent adverse event</i> ; Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
TEQ	ang. <i>Treatment Effect Questionnaire</i> ; Kwestionariusz/skala do oceny efektów leczenia objawów dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego
URPLWmiPB	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)
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WMD	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Średnia ważona różnic

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [333]
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. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1389, z późn. zm.) 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.

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

Celem analizy klinicznej była ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, 2100 jednostek, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (ang. *hereditary angioedema*, HAE) wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1.

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [330], 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 [332] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [333],
- 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 za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), skali NOS (badania nierandomizowane, z grupą kontrolną), skali NICE (badanie jednoramienne) a przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2;
- 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 2016 oraz pakietu statystycznego StatsDirect®.

Po uwzględnieniu wytycznych praktyki klinicznej, mechanizmu działania, opcji refundowanych i stosowanych w praktyce w analizowanym wskazaniu, za odpowiednie komparatory (technologie opcjonalne) dla produktu leczniczego Ruconest® (2100 j, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań), w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1 uznano:

- osoczoPOCHODNY (ludzki) koncentrat inhibitora C1 esterazy - produkt leczniczy Berinert® (500 j proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji, 1500 j proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań),
- ikatybant - produkt leczniczy Firazyf® (30 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce).

Wyniki:

- **w wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych** nie odnaleziono badań z randomizacją, jak również badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną, bezpośrednio porównujących konestat alfa z koncentratem inhibitora C1 esterazy lub ikatybantem **w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (z niedoborem inhibitora esterazy C1),**
- **ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących konestat alfa z koncentratem inhibitora C1 esterazy lub ikatybantem 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 konstatu alfa z placebo oraz wybranych komparatorów **(technologii opcjonalnych: koncentratu inhibitora**

C1 esterazy oraz ikatybantu) z placebo w analizowanym wskazaniu, co stanowi postępowanie zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [333],

- **biorąc pod uwagę, że analizowana interwencja tj. Ruconest® (2100 j, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań), zawierająca zestaw umożliwiający samodzielne podanie leku zawiera tę samą substancję czynną (konestat alfa) o takim samym stężeniu jak dotychczas refundowany Ruconest® (2100 j, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; aktualnie niedostępny i nierefundowany; niezawierający zestawu do samodzielnego podawania), w analizie uwzględniono wszystkie badania dla obu postaci farmaceutycznych konestatu alfa.**

Finalnie w wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano i włączono do niniejszej analizy klinicznej:

- 2 badania randomizowane (RCT) dotyczące porównania konestatu alfa (podawanego przez personel medyczny) z placebo: badania o akronimach C1 1205-01 [4] i C1 1310 [5]-[12];
- 2 badania RCT dotyczące porównania koncentratu inhibitora C1 esterazy z placebo: badania o akronimach I.M.P.A.C.T.1 [51]-[53], [60] i Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]-[55];
- 2 badania RCT, w których oceniano efektywność kliniczną ikatybantu względem placebo: badania o akronimach FAST-1 [76]-[78] i FAST-3 [79]-[80];
- 1 badanie RCT porównujące zastosowanie ikatybantu względem kwasu traneksamowego o akronimie FAST-2 [76]-[78] (opisane w rozdziale dot. badań o niższej wiarygodności z uwagi na porównanie z komparatorem, który nie mógł być wykorzystany do analizy możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z konestatem alfa);
- 16 badań o niższej wiarygodności dla konestatu alfa, w tym:
 - 1 badanie dotyczące użyteczności konestatu alfa (w postaci proszku i rozpuszczalnika –zestawu do samodzielnego podawania), w populacji ochotników: Fuchs 2015 [13];
 - 6 badań obserwacyjnych, w których konestat alfa podawano w warunkach domowych/samodzielnie: Farkas 2015-2018/Veszeli 2017 [14]-[16], Andrasi i wsp. 2020/2019 [17]-[18], Manson i wsp. 2014 [19], Farkas i wsp. 2014 [20]-[21], Dang i wsp. 2019 [22], Grivcheva-Panovska i wsp. 2020 [23]-[24];
 - 1 badanie eksperymentalne, jednoramienne dotyczące podawania konestatu alfa (przez personel medyczny) w populacji pediatrycznej: Reshef i wsp. 2019 [25]-[30];
 - 8 badań w których konestat alfa podawał personel medyczny lub brak było danych o osobie podającej lek: kontynuację/fazę otwartą (OLE) badania o akronimie C1 1205-01 [32], [2], kontynuację/fazę otwartą (OLE) badania o akronimie C1 -1310 [33]-[36], Relan i wsp. 2009 [37]/Baboeram i wsp. 2010 [38], Valerieva i wsp. [39], [40]/Hakl i wsp. 2017-2019, [41]-[45], Hakl i wsp., 2017 [46], Zanichelli i wsp., 2015 [47], Bernstein i wsp., 2019 [48], Bernstein i wsp. [49]/Moldovan i wsp. 2018, [50];
- 13 badań o niższej wiarygodności dla koncentratu inhibitora C1 esterazy: kontynuację/fazę otwartą (OLE) badania o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [53], [56]-[62], Squeglia i wsp., 2016 [63]/ Spanò i wsp., 2018 [64], Dempster, 2018 [65], Demir i wsp. 2019 [66], Federici i wsp., 2018 [67], Zanichelli i wsp., 2015 [68], Petraroli i wsp., 2015 [69], badanie o akronimie SABHA Zacinelli i wsp., 2018 [70], Fox i wsp. 2017 [71], Busse i wsp., 2017 [72], Farkas i wsp., 2016 [73], Farkas i wsp., 2013 [74], Kreuz i wsp. 2012 [75];
- 25 badań o niższej wiarygodności dla ikatybantu: kontynuację/fazę otwartą (OLE) badania o akronimie FAST-1 [81], [76], kontynuację/fazę otwartą (OLE) badania o akronimie FAST-2 [82], [76], kontynuację/fazę otwartą (OLE) badania o akronimie FAST-3 [83], [79], [80]; Farkas i wsp. 2012 [84], Bork i wsp. 2007 [85], Maurer i wsp. 2013/2014 [86]-[87], Aberer i wsp. 2014 [88], Boccon-Gibod i wsp. 2012 [89], Campos i wsp. 2014 [90], Krause i wsp. 2010 [91], Maurer i wsp., 2019 [92], Zanichelli i wsp., 2017 [93], Fernandez de Rojas i wsp., 2015 [95], Caballero i wsp., 2018 [96], Aberer i wsp., 2017 [97], Longhurst i wsp., 2015 [98], Longhurst i wsp., 2016 [99], Longhurst i wsp., 2018 [100], Toubi i wsp., 2018 [101], Otani i wsp., 2017 [102], Farkas i wsp., 2017 [103], Longhurst i wsp., 2017 [94], Hinde i wsp., 2020 [104], Honda i wsp., 2021 [105], Bygum i wsp., 2019 [106];
- 2 badania nieopublikowane: [107], [108];

- 7 opracowań włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa konestatu alfa: ChPL Ruconest® (2100 j, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) [109], streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa [110], raport dotyczący rozszerzenia wskazania na populację pediatryczną [111], raport dotyczący rozszerzenia wskazania na formę produktu leczniczego umożliwiającą samodzielne podanie [112], podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Ruconest® [113], ulotkę dla pacjentów zatwierdzoną przez FDA i zawierającą informacje dotyczące produktu leczniczego Ruconest® (2 100 j, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) [114]; zestawienie raportów dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych do Lareb oraz WHO [115];
- 18 opracowań wtórnych, w tym:
 - 10 przeglądów systematycznych bez meta-analizy: [116], [117], [118], [119], [121], [120], [122], [123], [124], [125];
 - 8 analiz zbiorczych dedykowanych konestatowi alfa: Suez i wsp., 2012 [126], Riedl i wsp., 2017 [127]/ 2015[128], Baker i wsp., 2018 [129]/ 2017[130], Reshef i wsp., 2012 [131], Riedl i wsp., 2014 [132], Bernstein i wsp., 2017 [133]/ Li i wsp., 2014 [134], Hofman i wsp., 2014 [135], Baker i wsp., 2017 [136].

Konestat alfa vs placebo – porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 2 badania randomizowane bezpośrednio porównujące zastosowanie konestatu alfa z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1); badanie o akronimie C1 1205-01 [4] i C1 1310 [5]-[12]. Ze względu na zbyt duże różnice dotyczące metodyki obu badań (charakterystyki populacji, okresu obserwacji, analizowanych punktów końcowych lub odmiennych definicji punktów końcowych) nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy wyników obu badań (szczegóły patrz Aneks, rozdz. 14.5.1). W badaniu C1 1205-01 [4] konestat alfa stosowano w dawce 100 j./kg lub 50 j./kg, przy czym jedynie dawka 50 j./kg jest zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ruconest® (konestat alfa) [109]. W badaniu C1 1310 [5]-[12] konestat alfa stosowano w dawce 50 j./kg (w przypadku chorych ważących <84 kg) lub dawce 4200 j. (w przypadku chorych ważących ≥84 kg) - obie formy dawkowania są zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ruconest® (konestat alfa) [109].

Przeprowadzona analiza w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że **zastosowanie konestatu alfa w dawce 50 j/kg w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z ostrym atakiem HAE wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ($p<0,05$) skróceniem:**
 - mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta mierzonych przy pomocy skali wizualnej skali analogowej VAS (okres obserwacji 48 godz.) [2], (okres obserwacji 24 godz.) [5], [6], [11], [12] i skali TEQ (24 godziny) [5], [6],
 - 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 [5],
 - mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w najpoważniejszym klinicznie miejscu w ocenie w skali VAS wg pacjenta i w skali intensywności objawów obrzęku w ocenie badacza [2];
 - mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza mierzonych przy pomocy skali intensywności obrzęku (okres obserwacji 24 godz.) [5],
 - mediany czasu do zminimalizowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta mierzonej przy pomocy skali VAS (48 godziny) [2], (24 godziny) [5], [6],[11], [12],
- [REDACTED]
- **istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia:**
 - niepowodzenia leczenia [3],
 - konieczności zastosowania terapii ratunkowej [5],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie:**

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



- o mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza (okres obserwacji 48 godz.) [3],
- o mediany czasu do zminimalizowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza ■■■, [3] w skali intensywności objawów obrzęku (okres obserwacji 24 godz.);
- o zminimalizowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta mierzonej przy pomocy skali TEQ (24 godziny) [5], [6],[11], [12].

Przeprowadzona analiza w zakresie bezpieczeństwa wykazała, że **zastosowanie konestatu alfa w dawce 50 j/kg w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z ostrym atakiem HAE wiąże się z ■■■, [2], [3], [5], [6], [11], [12]:**

• **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- o zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) w okresie obserwacji wynoszącym do 90 i do 97 dni;
- o TEAE w okresie obserwacji wynoszącym do 72 godzin od podania leku;
- o zdarzeń niepożądanych z wykluczeniem ciężkich zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni oraz do 72 godzin od podania leku;
- o działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;
- o działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym do 72 godzin od podania leku;
- o poważnych TEAE w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;
- o ciężkich TEAE w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;
- o ciężkich TEAE, w okresie obserwacji wynoszącym do 72 godzin od podania leku;
- o infekcji i zakażeń pasożytniczych ogółem, w tym: zapalenia pęcherza, infekcji grzybiczych, ropnia zęba, infekcji dróg moczowych w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;
- o zaburzeń ze strony układu nerwowego ogółem, w tym: bólu głowy, w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;
- o zaburzeń skóry i tkanki podskórnej ogółem, w tym: rumienia, świądu, wysypki rumieniowatej, w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;
- o zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem, w tym: wymiotów, bólu brzucha, bólu górnej części brzucha, w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;
- o zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, w tym: opuchlizny w miejscu podania, przekrwienia błony śluzowej, bólu, gorączki w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;
- o nieprawidłowości w wynikach badań ogółem, w tym: zwiększonego poziomu białka c-reaktywnego, nieprawidłowości w badaniu prostaty, w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;
- o zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem, w tym: bólu pleców, bólu mięśni, bólu kończyn w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;
- o zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, w tym: podrażnienia gardła, krwawienia z nosa, w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;
- o zaburzeń psychiatrycznych ogółem, w tym: bezsenności w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;
- o zaburzeń ze strony nerek i układu moczowego ogółem, w tym: kamienia moczowodu w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;
- o wad wrodzonych, rodzinnych i zaburzeń genetycznych ogółem, w tym HAE, w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;
- o zaburzeń wątroby i woreczka żółciowego ogółem, w tym: kolki żółciowej w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;
- o zabiegów i procedur medycznych ogółem, w tym usunięcia kamienia dróg moczowych w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;
- o zaburzeń naczyniowych ogółem, w tym niedociśnienia w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;
- o przekrwienia zatok, kichania, naczynioruchowego nieżytu nosa, biegunki, niestrawności, bólu głowy związanego z procedurą, zwiększonego stężenia D-dimeru fibryny, bólu pleców, tłuszcza, uczucia pieczenia skóry w okresie obserwacji wynoszącym do 72 godzin od podania leku;

- o 0, 1, 2, 3, 4, 5 czy 6 TEAE (z wyłączeniem ataku obrzęku) u jednego pacjenta, w okresie obserwacji wynoszącym 90 dni.

Koncentrat inhibitora C1 esterazy vs placebo – porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 2 badania randomizowane 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): I.M.P.A.C.T.1 [51]-[53], [60] i Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]-[55]. W badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [51]-[53], [60] zastosowana dawka koncentratu inhibitora C1 esterazy wynosiła 10 j./kg masy ciała lub 20 j./kg masy ciała, a w badaniu Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]-[55] 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 [334].

Przeprowadzona analiza w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że **zastosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 20 j/kg w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z ostrym atakiem HAE wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ($p<0,05$) skróceniem:**
 - o mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku po 24 godzinach obserwacji [51], [53],
 - o mediany czasu do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku po 24 godzinach obserwacji [51],
- **istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszym ryzykiem:**
 - o wystąpienia pogorszenia stanu zdrowia pacjenta po 2–4 godzinach obserwacji [51],
 - o konieczności podania terapii ratunkowej po 4 godzinach obserwacji [51],
- **istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszą liczbą epizodów wymiotów, które wystąpiły w ciągu 4 godzin obserwacji [51].**

Przeprowadzona analiza w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że **zastosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 25 j/kg w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z ostrym atakiem HAE wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ($p<0,05$) skróceniem:**
 - o mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku [54],
 - o mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku we wszystkich lokalizacjach [55],
 - o mediany czasu do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku w populacji PP [54],
- **istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym prawdopodobieństwem:**
 - o wystąpienia odpowiedzi na zastosowane leczenie (w postaci redukcji objawów ataku), po 30 minutach obserwacji i 240 minutach obserwacji [55],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie:**
 - o mediany czasu do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku w populacji ITT [54].

Przeprowadzona analiza w zakresie bezpieczeństwa wykazała, że **zastosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 20 j/kg w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z ostrym atakiem HAE wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia:**
 - o jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (o 55%) po 4 godzinach obserwacji [51], [53],
 - o zaburzeń żołądkowo-jelitowych po 4 godzinach obserwacji [53],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:**
 - o działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem [51],

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



- o zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania [53],
- o zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i tkanek przyległych [53],
- o zaburzeń ze strony układu nerwowego [53],
- o bólu głowy, bólu brzucha, nudności, skurczów mięśni, bólu, biegunki, wymiotów, bólu pleców, zaburzeń smaku, obrzęków obwodowych, obrzęku w obrębie twarzy lub obrzęku ust [51],

w okresie obserwacji wynoszącym 4 godziny.

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 [54].

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 [76]-[78] i badanie o akronimie FAST-3 [79]-[80]. 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 [76]-[78] i w badaniu o akronimie FAST-3 [79]-[80] zastosowana dawka leku wyniosła 30 mg i była zgodna z zalecaną w Charakterystyce Produktu Leczniczego Firazyr® (ikatybant) [335].

Przeprowadzona analiza w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że **zastosowanie ikatybantu w dawce 30 mg w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z ostrym atakiem HAE wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ($p < 0,05$) skróceniem:**
 - o mediany czasu do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta – redukcja objawów ataku obrzęku o 50% (analiza *post hoc*) w czasie 5 dni obserwacji [76]-[78] i w czasie 14 dni obserwacji [79],
 - o mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku w czasie 14 dni obserwacji [79],
 - o mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta: w czasie 5 dni obserwacji [76]-[78] i w czasie 14 dni obserwacji [79], a także w ocenie badacza: w czasie 5 dni obserwacji [76]-[78] i w czasie 14 dni obserwacji [79];
 - o mediany czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku w czasie 14 dni obserwacji [79],
 - o mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w 8-stopniowej skali intensywności obrzęku w ocenie pacjenta w czasie 14 dni obserwacji [79], w ocenie badacza w czasie 14 dni obserwacji [79],
- **istotną statystycznie ($p < 0,05$) redukcją:**
 - o konieczności zastosowania terapii ratunkowej po 12 i 48 godzinach obserwacji ($p < 0,05$) [76]-[78], przed ustąpieniem objawów ataku ([79], [80] i po 5 dniach od podania leku [79], [80],
 - o średniej intensywności objawów ataku obrzęku po 4 godzinach obserwacji i po 12 godzinach obserwacji [77];
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:**
 - o mediany czasu do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta – redukcja objawów ataku obrzęku o 30% w czasie 5 dni obserwacji [76],
 - o mediany czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku w czasie 5 dni obserwacji [76]-[78],
 - o prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie – po 4 godzinach obserwacji ($p = 0,18$) [76]-[78].

Przeprowadzona analiza w zakresie bezpieczeństwa wykazała, że **zastosowanie ikatybantu w dawce 30 mg w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z ostrym atakiem HAE wiąże się z [76], [77], [79], [80]:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia:**
 - poważnych zdarzeń niepożądanych po 16 dniach obserwacji,
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:**
 - przynajmniej 1 zdarzenia niepożądanego w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni i po 24 tygodniach obserwacji,
 - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni i po 24 tygodniach obserwacji,
 - ciężkich zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni i po 24 tygodniach obserwacji,
 - zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni,
 - poważnych (ang. *severe*) działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni,
 - zdarzeń niepożądanych o charakterze żołądkowo-jelitowym w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie,
 - zdarzeń ogólnych i w miejscu podania (ocenianych łącznie) w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni i w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie,
 - zakażeń i zapasożyceń w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni i w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie,
 - zaburzeń wyników badań laboratoryjnych w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni i w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie,
 - zaburzeń związanych z układem nerwowym w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni i w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie,
 - zaburzeń w obrębie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni i w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie,
 - zaburzeń w obrębie skóry i tkanki podskórnej w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni i w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie,
 - zaburzeń wrodzonych, rodzinnych lub genetycznych w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni i w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie,
 - zaburzeń serca w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni;
 - zaburzeń wątrobowo-żółciowych w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni,
 - zaburzeń w obrębie układu moczowego w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni,
 - zaburzeń układu odpornościowego w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni;
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia:**
 - reakcji w miejscu podania w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie
 - zaburzeń żołądkowo-jelitowych w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni.

Ocena użyteczności konestatu alfa (proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań – czyli zestawu do samodzielnego podawania) i wykonalności samodzielnego podawania

Celem prospektywnego, jednoramiennego badania Fuchs 2015 [13], była ocena zrozumiałości instrukcji, użyteczności i wykonalności samodzielnego podania konestatu alfa (w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań – czyli zestawu do samodzielnego podawania), przez ochotników bez wykształcenia medycznego i bez wcześniejszych instrukcji, szkolenia lub doświadczenia w przygotowywaniu / podawaniu leków pozajelitowych. Badanie miało na celu określenie, czy osoby takie mogą przygotowywać i podawać roztwór konestatu alfa (dostosowany do własnej masy ciała) za pomocą zestawu do samodzielnego podawania zgodnie z zaleceniami dla produktu.

W ChPL Ruconest® [109] wyraźnie zaznaczono, że lek ten musi być podawany przez wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia do czasu, aż pacjent (lub jego opiekun) będzie w stanie podawać produkt po odbyciu odpowiedniego szkolenia oraz w porozumieniu z pracownikiem służby zdrowia. **W badaniu przetestowano zatem najgorszy możliwy scenariusz, tj. z udziałem osób wcześniej nieprzeszkolonych.**

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Badanie podzielono na 2 fazy:

- fazę pilotażową, w której wzięło udział 6 ochotników;
- fazę główną, w której wzięło udział 21 ochotników.

Faza pilotażowa:

- wyniki pisemnego testu zrozumienia i czytelności instrukcji - 5/6 (83,3%) uczestników udzieliło poprawnych odpowiedzi na wszystkie pytania; ochotnicy z łatwością zlokalizowali i zrozumieli wszystkie wymagane informacje. Średni czas potrzebny do zlokalizowania i zrozumienia 15 pytań merytorycznych wynosił 19 minut;
- wyniki praktycznego testu użyteczności (samodzielne przygotowanie i podanie roztworu) - średni wykonania wszystkich etapów testu użyteczności wynosił 56 minut; problemy z wykonywaniem niektórych etapów wynikały z braku doświadczenia medycznego ochotników;
- opinie uczestników dotyczące instrukcji stosowania konestatu alfa - ogólnie ochotnicy ocenili instrukcje użytkowania konestatu alfa jako uporządkowane i łatwe do zrozumienia, łatwe do odczytania i niezbyt obszerne.

Dzięki wynikom fazy pilotażowej w instrukcji użytkowania konestatu alfa (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) wprowadzono niewielkie modyfikacje treści, ulepszenia niektórych rysunków i formatowania, jak również poprawiono błędy [13]

Faza główna:

- wyniki pisemnego testu zrozumienia i czytelności instrukcji - ogółem poprawnych odpowiedzi na wszystkie 15 pytań udzieliło 12/21 osób (57,1%), jednej niepoprawnej odpowiedzi udzieliło 8 osób (38,1%), a dwóch niepoprawnych odpowiedzi zaledwie 1 osoba; rozpatrując odsetek poprawnych odpowiedzi w przeliczeniu na każde pytanie, co najmniej 80% uczestników zlokalizowało, zrozumiało treść i udzieliło dobrej odpowiedzi na pytania w fazie głównej; średni czas wypełnienia odpowiedzi na 15 pytań wynosił 14 min.;
- wyniki praktycznego testu użyteczności (samodzielne przygotowanie i podanie roztworu) - z wyjątkiem 2 etapów, ochotnicy byli w stanie prawidłowo lub niemal prawidłowo wykonać każde pojedyncze przygotowanie lub podanie leku podanie w co najmniej 80% przypadkach, bez żadnego przygotowania medycznego, doświadczenia w przygotowywaniu / podawaniu leków infuzyjnych lub uprzedniego przeszkolenia [13]; średni czas wykonania wszystkich czynności związanych z podaniem i przygotowaniem leku wynosił 54 min;
- opinie uczestników dotyczące instrukcji stosowania konestatu alfa - opinie dotyczące instrukcji stosowania konestatu alfa były ogólnie pozytywne ponieważ była ona jasna, łatwa do odczytania, zrozumienia; 6/21 ochotników zwróciło uwagę na zbyt dużą ilość tekstu.

Badania obserwacyjne dotyczące podawania konestatu alfa samodzielnie przez pacjentów/w warunkach domowych

Zidentyfikowano 6 badań obserwacyjnych, w których konestat alfa podawano w warunkach domowych/samodzielnie: Farkas 2015-2018/Veszeli 2017 [14]-[16], Andrási i wsp. 2020/2019 [17]-[18], Manson i wsp. 2014 [19], Farkas i wsp. 2014 [20]-[21], Dang i wsp. 2019 [22], Grivcheva-Panovska i wsp. 2020 [23]-[24].

Wyniki ww. badań wskazują, że:

- czas od wystąpienia objawów ataku do podania konestatu alfa wynosił [mediana] od 60 min [20] do 90,0 minut [14], [17]-[18];
- czas do wystąpienia poprawy objawów obrzęku wynosił [mediana] od 30 min [20] do 60,0 min [14], [17]-[18];
- czas do całkowitego ustąpienia obrzęku wynosił [mediana] od 540 min [20] do 820,0 min [14];
- czas od początku ataku do podania konestatu alfa był skorelowany z czasem do osiągnięcia najniższej wartości pogorszenia, do początku poprawy i do całkowitego ustąpienia objawów [14], [17]-[18]; [20];
- stosowanie konestatu alfa jest satysfakcjonujące dla pacjentów; średnia satysfakcja z leczenia wynosiła >90 mm w skali VAS [14], [17]-[18];

- zdecydowana większość ataków obrzęku (>95%) wymagała podania jedynie 1 dawki konestatu alfa [14], [17]-[18];
- czas do ustąpienia objawów obrzęku był podobny niezależnie od liczby kolejnych leczonych ataków [17]-[18];
- w większości przypadków czas do wystąpienia oznak poprawy obrzęku po podaniu konestatu alfa był porównywalny z wcześniejszymi podaniami koncentratu inhibitora C1 esterazy; u 4 pacjentów efekt po zastosowaniu konestatu alfa był szybszy [19];
- czas do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku był bardzo zróżnicowany wśród leczonych pacjentów - dla konestatu alfa od 1 godziny do 7 dni; dla koncentratu inhibitora C1 esterazy: 1 godz. do 3 dni; w przypadku 5 pacjentów konestat alfa powodował szybsze ustąpienie obrzęku, w przypadku 5 – efekty były porównywalne, a w przypadku 1 – konestat alfa działał z większym opóźnieniem [19];
- niektórzy pacjenci preferują stosowanie konestatu alfa względem koncentratu inhibitora C1 esterazy ze względu na mniejszą liczbę fiolek potrzebnych do podania, fakt, że nie jest to preparat krwiopochodny [19] czy ze względów religijnych [20]-[21];
- podanie konestatu alfa pacjentce w ciąży z atakiem HAE, u której płodu również stwierdzono atak obrzęku w jamie macicy, spowodowało ustąpienie obrzęku u matki i po porodzie – u dziecka;
- większość notowanych zdarzeń niepożądanych cechowała się łagodnym nasileniem [17]; pacjenci dobrze tolerowali analizowaną interwencję [19], [20]; nie odnotowano poważnych reakcji alergicznych [17], [20].

Badania o niższej wiarygodności:

Konestat alfa

Skuteczność kliniczna oraz dobry profil bezpieczeństwa konestatu alfa stosowanego w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1) zostały potwierdzone również w badaniach o niższej wiarygodności, w tym w badaniach klinicznych - fazie OLE badania o akronimie C1 1205-01 [32], [2], fazie OLE badania o akronimie C1 -1310 [33]-[36] oraz badaniach obserwacyjnych Relan i wsp. 2009 [37]/Baboeram i wsp. 2010 [38] oraz Valerieva i wsp. [39], [40]/Hakl i wsp. 2017-2019, [41]-[45], Rejestr czeski - Hakl i wsp., 2017 [46], Zanichelli i wsp., 2015 [47], Bernstein i wsp., 2019 [48], Bernstein i wsp. [49]/Moldovan i wsp. 2018, [50]. Wykazały one, że konestat alfa jest skuteczny w leczeniu kolejnych ataków obrzęku (pod względem czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku i czasu do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku oraz prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie). W zdecydowanej większości leczonych ataków (do 99,8% [39]) jednokrotne podanie analizowanej interwencji jest wystarczające do uzyskania zadowalającego efektu terapeutycznego. W zakresie profilu bezpieczeństwa ciężkie zdarzenia niepożądane lub związane z zastosowanym leczeniem działania niepożądane były rzadko zgłaszane. Dodatkowo, nie odnotowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu lub działań niepożądanych prowadzących do zgonu, nie wykazano również uczulających właściwości konestatu alfa oraz nie obserwowano poważnych reakcji alergicznych na skutek obecności antygenów króliczych. Stosowanie konestatu alfa w populacji pediatrycznej wiąże się również z podobnymi korzyściami klinicznymi i korzystnym profilem bezpieczeństwa, co wykazano w badaniu Reshef i wsp. 2019 [25]-[30]; dawkowanie leku uwzględniające masę ciała jest odpowiednie w przypadku dzieci.

Komparatory – koncentrat inhibitora C1 esterazy i ikatybant

Wyniki badań o niższej wiarygodności zidentyfikowanych dla koncentratu inhibitora C1 esterazy [53], [56]-[62], [63], [64], [65], [67], [68], [69], [70], [72], [73], [74], [75] oraz ikatybantu [81]/[76], [82]/[76], [83]/[79]/[80], [84], [85], [86]-[87], [88], [89], [90], [91], [92], [93], [95], [96], [97], [98], [99], [100], [101], [102], [103], [94], [104], [105], [106] wskazują na skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa tych leków w terapii ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, w tym wielokrotnych ataków w różnych lokalizacjach. W przypadku ikatybantu większość pacjentów doświadczała reakcji w miejscu podania zazwyczaj o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa konestatu alfa:

Wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa stosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1 wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa oraz bardzo

dobrą tolerancję leku. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych, niezależnie od dawki należały: bóle brzucha i nudności, bóle i zawroty głowy, zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania. Co warto podkreślić, odnotowane zdarzenia niepożądane charakteryzowały się, w przeważającej części, nasileniem łagodnym do umiarkowanego, a ich ogólna częstość była porównywalna w grupach przyjmujących konestat alfa i placebo. Dodatkowo, większość z nich oceniono była jako niezwiązane z badanym lekiem. Warto zwrócić uwagę, iż częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była niska, niezależnie od grupy dawkowania a ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo zatorowych - znikome. Stosowanie konestatu alfa przeciwwskazane jest u chorych ze znanym uczuleniem na króliki, ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Dlatego też stosowanie produktu leczniczego Ruconest® jest u nich przeciwwskazane. Częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży okazały się podobne jak obserwowane u pacjentów dorosłych. Co ważne, profil bezpieczeństwa związany z wielokrotnym podawaniem konestatu alfa okazał się zgodny z profilem związanym z przyjęciem dawki pojedynczej – stosowanie ocenianej substancji było bezpieczne i dobrze tolerowane przez pacjentów. Dotyczyło to także niebezpieczeństwa występowania reakcji nadwrażliwości związanych z IgE. Brak było danych wskazujących na zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych przy samodzielnym podawaniu leku, co potwierdzają także informacje uzyskane z w wyniku przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu [109], [110], [111], [112], [113], [114], [115].

Opracowania (badania) wtórne:

Wyniki przeglądów systematycznych [116], [117], [118], [119], [121], [120], [122], [123], [124], [125] potwierdzają efektywność kliniczną konestatu alfa oraz komparatorów (koncentratu inhibitora C1 esterazy i ikatybantu), które są skuteczne w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym. Leczenie wczesnych objawów napadu HAE, niezależnie od rodzaju zastosowanego, zarejestrowanego preparatu wiąże się z szybszym ich ustąpieniem, skróceniem czasu trwania napadu i łagodniejszym przebiegiem, w porównaniu z późniejszym podaniem leku. W przeglądach [122], [124], podkreślono dobrą tolerancję omawianych preparatów, których podawanie wiąże się z niskim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Wskazano jednocześnie na przypadki rozwoju zakrzepicy w czasie stosowania osoczipochodnego C1-INH oraz wystąpienia anafilaksji na antygeny królicze w przypadku podania konestatu alfa. Podawanie ikatybantu wiąże się najczęściej z reakcjami miejscowymi. W przypadku konestatu alfa podkreślono bezpieczeństwo dożylnego podawania w kontekście potencjalnego ryzyka transmisji patogenów w porównaniu z produktami C1-INH uzyskiwanymi z ludzkiego osocza. Z kolei globalne, wieloośrodkowe badania kliniczne wykazały, że konestat alfa cechuje się wysoką skutecznością i dobrą tolerancją u pacjentów z ostrym napadem HAE [122]. Autorzy niniejszej analizy, podobnie jak autorzy przeglądów systematycznych [116], [117], [118], [119], [121], [120], [122], [123], [124], [125] 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).

Wyniki zidentyfikowanych analiz zbiorczych wskazują, iż konestat alfa stosowany w leczeniu ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1:

- jest skuteczny w zakresie leczenia ostrych napadów w populacji ogólnej pacjentów z HAE, w tym niezależnie od ich lokalizacji tj. w obrębie: twarzy, układu moczowo-płciowego, ataków obwodowych, ataków z zajęciem górnych dróg oddechowych oraz brzucha [126], [127]/ [128], [129]/ [130], [131], [132], [133]/ [134],
- jest skuteczny w leczeniu ostrych ataków choroby i cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa w populacji pediatrycznej [136],
- w przeważającej części przypadków pozwala na istotne skrócenie czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów oraz pozwala na uzyskanie trwałej (≥ 3 dni) odpowiedzi na leczenie,
- cechuje się skutecznością w leczeniu ataków wielokrotnych, co odnotowane zostało niezależnie od lokalizacji epizodów [131], [133];
- zastosowany w dawce 100 j/ kg nie przynosi dodatkowych korzyści w porównaniu z zalecaną dawką 50 j/ kg [131],

- cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa - jest ogólnie dobrze tolerowany, a ewentualne zdarzenia niepożądane w przeważającej części mają charakter łagodny i/ lub umiarkowany i nie wiążą się z występowaniem zdarzeń zakrzepowozatorowych, reakcji nadwrażliwości oraz obecnością przeciwciał anty-C1-INH, anty-rhC1-INH i przeciwno zanieczyszczeniom związanym z gospodarzem [127]/ [128], [131]; korzystny profil bezpieczeństwa odnotowany został również w populacji pediatrycznej [136],
- nie ma istotnego wpływu na poziom białka C-reaktywnego u chorych z HAE, niezależnie od występowania lub braku objawów napadu [135].

Podsumowanie wyników i wniosków z analizy klinicznej:

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora C1 esterazy stanowi ultraradką chorobę, której nagłe ataki, w zależności od umiejscowienia i stopnia nasilenia mogą stanowić zagrożenie dla zdrowia i życia pacjentów. W kontekście potrzeb chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym istotną rolę odgrywa wczesne podanie odpowiednich leków, pozwalających na zahamowanie lub spowolnienie objawów epizodu HAE. Wcześniej rozpoczęte leczenie daje dodatkowo lepsze efekty terapeutycznie nie tylko w zakresie redukcji nasilenia objawów, ale również szybkości ich ustępowania. Wytyczne praktyki klinicznej zarówno światowe jak i polskie podkreślają, iż samodzielne zastosowanie leku przez pacjentów z HAE zmniejsza ryzyko zagrożeń zdrowotnych wywołanych przez napad choroby. Dlatego też, kluczowy jest dostęp do produktów leczniczych umożliwiających nie tylko samodzielne podanie, ale także wykonanie tej czynności w sposób jak najszybszy i najbardziej wygodny, z punktu widzenia pacjenta.

Ruconest® (konestat alfa) jest rekombinowanym inhibitorem esterazy C1 (C1-INH) – jednej ze składowych układu dopełniacza, który otrzymywany jest z mleka transgenicznych królików. Posiadają one gen kodujący ludzki C1-INH, dlatego też konestat alfa charakteryzuje się identyczną sekwencją aminokwasów jak C1-INH człowieka. Działanie konestatu alfa na docelowe proteazy układu kontaktu i dopełniacza jest zatem porównywalne z obserwowanymi dla ludzkiego C1-INH. Konestat alfa jest z powodzeniem stosowany od blisko dekady w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Dzięki wysokiej skuteczności klinicznej i korzystnemu profilowi bezpieczeństwa Ruconest w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (2100 j) był do września 2020 roku refundowany w Polsce w analizowanym wskazaniu. W odpowiedzi na niezaspokojone potrzeby pacjentów opracowano produkt leczniczy Ruconest® (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2100 j) w postaci zestawu przeznaczonego do samodzielnego podawania przez pacjenta lub jego opiekuna, po wcześniejszym przeszkoleniu przez fachowego pracownika służby zdrowia.

Wyniki badania użyteczności instrukcji stosowania i wykonalności samodzielnego podania, przeprowadzonego w grupie osób bez wcześniejszego przeszkolenia medycznego wykazały, że ochotnicy byli w stanie samodzielnie przygotować i podać konestat alfa, a także byli w stanie łatwo zlokalizować i zrozumieć dostarczone w ulotce informacje. Biorąc pod uwagę że w badaniu przetestowano najgorszy możliwy scenariusz, tj. z udziałem osób wcześniej nieprzeszkolonych, można oczekiwać, że w przypadku uprzednio przeszkolonych pacjentów z HAE samodzielne podanie nie powinno stanowić większych trudności. Badania obserwacyjne, w których konestat alfa był podawany przez chorych samodzielnie/w warunkach domowych wskazują, że taka forma podania może być stosowana z powodzeniem w praktyce klinicznej, a ponadto czas od wystąpienia napadu obrzęku do podania konestatu alfa jest stosunkowo krótki (60-90 min), co przekłada się na skrócenie czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku czy czasu do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku. Co więcej samodzielne podanie leku może przekładać się również na :

- niższe koszty opieki medycznej, w tym koszty związane z podaniem leku przez wykwalifikowany personel medyczny;

- **większy komfort psychiczny, poczucie bezpieczeństwa i niezależność pacjenta, wynikające z szybkiego dostępu do skutecznej terapii ataku obrzęku, co jest szczególnie istotne w przypadku napadów w obrębie krtani, stanowiących zagrożenie dla życia;**
- **oszczędność czasu wynikająca z redukcji konieczności dotarcia do placówki medycznej i czasu ewentualnego oczekiwania w celu podania leku przez personel medyczny, co może być szczególnie istotne w kontekście ograniczonego dostępu do opieki medycznej na np. obszarach wiejskich czy w przypadku zagrożenie epidemicznego - trwającej pandemii koronawirusa SARS-CoV-2.**

Brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących konestat alfa z wybranymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi): koncentratem inhibitora C1 esterazy i ikatybantem, a także brak homogeniczności odnalezionych badaniach klinicznych z placebo (jedyne możliwy wspólny komparator) utrudniają wnioskowanie na temat różnic w efektywności klinicznej pomiędzy analizowanymi terapiami stosowanymi w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Wyniki badań klinicznych wskazują jednak, że konestat alfa oraz jego komparatory- koncentrat inhibitora C1 esterazy i ikatybant, są istotnie statystycznie i klinicznie bardziej skuteczne w porównaniu do placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym, niezależnie od umiejscowienia obrzęków oraz częstości ich występowania. W zakresie profilu bezpieczeństwa wyniki badań klinicznych potwierdzają dobrą tolerancję konestatu alfa (oraz jego komparatorów - technologii opcjonalnych) przez pacjentów, również w długim okresie leczenia; nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ani rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W czasie stosowania konestatu alfa nie raportowano istotnych reakcji alergicznych czy zdarzeń zakrzepowych.

Konestat alfa stosowany jest w dawce 50 j/kg masy ciała, stąd konieczność podania kolejnej dawki z powodu niezadowalającej skuteczności jest niższa, niż w przypadku koncentratu inhibitora C1 esterazy, podawanego w dawce 20 j/kg. Ponadto konestat alfa pozyskiwany jest z mleka transgenicznych królików, dzięki czemu:

- **nie istnieje ryzyko zakażeń wirusami z krwi ludzkiej i innymi patogenami w porównaniu z potencjalnym zagrożeniem w przypadku preparatów pozyskiwanych z krwi ludzkiej - koncentratu inhibitora C1 esterazy; pomimo wysokich standardów bezpieczeństwa zachowywanych przy ich produkcji nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych po podaniu tego typu leku;**
- **nie występują problemy z jego dostępnością w Polsce, w przeciwieństwie do produktów osoczopochodnych - produkt leczniczy Berinert® znajdował się we wrześniu 2020 w wykazie produktów leczniczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych zagrożonych brakiem dostępności na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej;**
- **może być stosowany przez osoby, które ze względów religijnych nie mogą stosować produktów krwiopochodnych.**

Podsumowując, konestat alfa (Ruconest®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stanowi racjonalną opcję terapeutyczną w leczeniu ostrych napadów obrzęku u pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym o skuteczności klinicznej większej niż placebo i zbliżonym do placebo profilu bezpieczeństwa. Zatem, korzyści kliniczne, wynikające z zastosowania konestatu alfa, przewyższają potencjalne ryzyko wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych. Dołączony do Ruconestu® zestaw umożliwia samodzielne podanie leku, co nie tylko przyspiesza rozpoczęcie terapii jak również przekłada się na większy komfort i poczucie bezpieczeństwa pacjentów oraz potencjalnie redukuje konieczność wizyt lekarskich i koszty podania preparatu przez personel medyczny.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, 2100 jednostek, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (ang. *hereditary angioedema*, HAE) wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1.

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 i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [330], a także Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku [333].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*), 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; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – 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 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 i Taryfikacji [330] 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 [REDACTED]. 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, kwerendy, 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 7.09.-23.09.2020 (aktualizację przeszukania 3 głównych baz przeprowadzono dnia 13.08.2021 roku). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem obejmował dane opublikowane od 2012 roku – publikacje dotyczące analizowanej interwencji i komparatorów opublikowane do 2012 roku pozyskano z Analizy klinicznej „Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 w porównaniu do: ikatybantu (Firazyr®), koncentratu inhibitora esterazy C1 (Berinert® P)” z 2012 roku, na podstawie której konestat alfa (Ruconest® 2100 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań), uzyskał po raz pierwszy refundację w analizowanym wskazaniu.

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych 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 ([REDACTED]). 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 7.09.-23.09.2020 roku (aktualizację przeszukania 3 głównych baz przeprowadzono 13.08.2021 roku). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem obejmował dane opublikowane od 2012 roku – publikacje dotyczące analizowanej interwencji i komparatorów opublikowane do 2012 roku pozyskano z Analizy klinicznej „Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 w porównaniu do: ikatybantu (Firazyr®), koncentratu inhibitora

esterazy C1 (Berinert® P) z 2012 roku, na podstawie której konestat alfa (Ruconest® 2100 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań), uzyskał refundację w analizowanym wskazaniu.

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*) - osoby dorosłe, młodzież i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z ostrymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*, HAE) wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1;
- (I) interwencję (technologię wnioskowaną), (ang. *intervention*) - podawanie produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa; 2100 jednostek, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań), zgodnie z dawkowaniem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [109], w analizowanym wskazaniu,
- (C) komparatory (technologie opcjonalne), (ang. *comparison*) – podawanie koncentratu inhibitora C1 esterazy (Berinert®; refundowane w Polsce postaci – 500 i 1500; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji) lub ikatybantu (Firazyr®) w analizowanym wskazaniu, zgodnie z dawkowaniami zawartymi w odpowiednich ChPL [334], [335];
- (O) punkty końcowe – wyniki zdrowotne (ang. *outcome*) - w zakresie:
 - a) skuteczności klinicznej: czas potrzebny do wystąpienia pierwszych objawów poprawy stanu pacjenta, czas potrzebny do niemal całkowitego/ 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 następnej dawki leków/leków ratunkowych; ryzyko wystąpienia nawrotu obrzęku, czas od wystąpienia objawów obrzęku do podania leku, całkowity czas trwania obrzęku (od momentu wystąpienia objawów do całkowitego ustąpienia objawów po podaniu leku), łatwość rekonstytucji roztworu (ocena przez pacjenta/ opiekuna podającego produkt leczniczy), łatwość podania produktu leczniczego (ocena przez pacjenta/ opiekuna podającego produkt leczniczy), ocena ogólnej wygody/ łatwości samodzielnego zastosowania produktu leczniczego, samoocena poziomu niepokoju/ lęku/ poczucia bezpieczeństwa pacjenta towarzyszących podaniu leku (leczeniu ataku choroby) w porównaniu do otrzymania leku podawanego w warunkach ambulatoryjnych, jakość życia;
 - b) w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa: wystąpienie poszczególnych zdarzeń/ działań niepożądanych (w tym zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych), rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem oraz poszczególnych zdarzeń/ działań niepożądanych (w tym zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych), zgon z powodu zdarzeń/działan niepożądanych.

- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) - randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii (dodatkowo również analizy zbiorcze) oraz badania o niższej wiarygodności dla oceny bezpieczeństwa stosowania rozpatrywanych schematów leczenia.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do opracowania:

- wykorzystano badania w języku: angielskim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację stanowiły osoby ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 (lub w przypadkach gdy w badaniu populację stanowili pacjenci z różnymi typami obrzęku dokonano analizy w podgrupie chorych z HAE),
- biorąc pod uwagę, że analizowana interwencja tj. Ruconest® (2100 j, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań), zawierająca zestaw umożliwiający samodzielne podanie leku [109] zawiera tę samą substancję czynną (konestat alfa) o takim samym stężeniu i dawkowaniu jak dotychczas refundowany Ruconest® (2100 j, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; aktualnie niedostępny i nierefundowany [355]; niezawierający zestawu do samodzielnego podawania), w analizie uwzględniono wszystkie badania dla obu postaci farmaceutycznych;
- badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania konestatu alfa względem koncentratu inhibitora C1 esterazy lub ikatybantu w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym,
- w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania konestatu alfa względem koncentratu inhibitora C1 esterazy lub ikatybantu, do analizy planowano włączyć badania (opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowych) bezpośrednio porównujące zastosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy lub ikatybantu z komparatorem wspólnym dla badań z podawaniem konestatu alfa w analizowanym wskazaniu (porównanie pośrednie); jeśli przeprowadzenie porównania pośredniego również nie będzie możliwe planowano przeprowadzenie porównania mającego na celu przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do technologii wnioskowanej (konestat alfa) oraz technologii opcjonalnych (koncentrat inhibitora C1 esterazy lub ikatybant – w przypadku komparatorów planowano uwzględnić tylko badania opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowych);
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności;

- w przypadku badań obserwacyjnych dla Ruconestu® uwzględniano również opisy pojedynczych przypadków, o ile pacjenci stosowali analizowaną interwencję w domu/samodzielnie/z zastosowaniem zestawu do samodzielnego podawania;
- w przypadku badań obserwacyjnych dla Berinertu® i Firazyru® uwzględniano badania, w których co najmniej 5 chorych stosowało te komparatory.

Kryteria włączenia dla przeglądów systematycznych/raportów HTA/analiz zbiorczych dla Ruconestu®:

- przeglądy systematyczne uwzględniające badania dla konestatu alfa w analizowanym wskazaniu:
 - opublikowane jedynie w postaci publikacji pełnotekstowych;
 - bez meta-analizy lub porównania pośredniego: z 6 lat wstecz (tj. opublikowane od 2015 roku),
 - przeglądy z meta-analizą badań dla analizowanej interwencji lub porównaniem pośrednim analizowanej interwencji względem komparatorów z 9 lat wstecz;
- raporty HTA uwzględniające badania dla konestatu alfa w analizowanym wskazaniu, z 6 lat wstecz (tj. opublikowane od 2015 roku);
- analizy zbiorcze dotyczące zastosowanie konestatu alfa w analizowanym wskazaniu, niezależnie od czasu opublikowania (w postaci publikacji pełnotekstowych czy abstraktów konferencyjnych).

Kryteria wykluczenia badań pierwotnych:

W analizie uwzględniono jedynie publikacje dotyczące wskazania rejestracyjnego dla produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa), stosowanego w leczeniu ostrych ataków u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, względem wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych: koncentratu inhibitora C1 esterazy i ikatybantu oraz placebo (jako komparatora wspólnego).

W analizie nie brano pod uwagę publikacji, w których konestat alfa oraz wybrane komparatory (technologie opcjonalne: koncentrat inhibitora C1 esterazy i ikatybant):

- podawano wraz z innymi lekami w ramach terapii doraźnej (za wyjątkiem leczenia ratunkowego), co mogłoby wpłynąć na uzyskane wyniki,
- stosowano w terapii innych schorzeń np. nabytego obrzęku naczynioruchowego,
- podawano w ramach profilaktyki np. przed zabiegami chirurgicznymi, porodem,
- stosowano u zdrowych ochotników (za wyjątkiem badań użyteczności i zrozumiałości instrukcji podania dla konestatu alfa),
- testowano przy zastosowaniu modeli zwierzęcych,
- stosowano w dawkowaniu znacznie odbiegającym od zalecanego w odpowiednich ChPL;

nie uwzględniono również publikacji, w których:

- leczono inne schorzenia u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym,
- opisywano mutacje genetyczne odpowiadające za chorobę,

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



- zawarto opisy przypadków pacjentów sprzed 2000 roku (wówczas nie prowadzono jeszcze badań nad konestatem alfa).

Kryteria wykluczenia opracowań wtórnych:

Spośród opracowań wtórnych (badań wtórnych) wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy analizy zbiorczej, przeglądu systematycznego czy raportu HTA.

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*),
- URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

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 [REDACTED]. 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 [REDACTED]). 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 I PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH

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 AOTMiT [330].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [330], [332]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii, takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nieuwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy, by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [332].

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [330]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 roku [330] przeprowadzono w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [336].

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi w 2016 roku [330],

w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [337] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Każde z pytań zawiera pomocnicze podpunkty, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Spośród 16 ocenianych pozycji, autorzy skali AMSTAR 2 wyróżnili 7 kluczowych domen, mających szczególne znaczenie przy ocenie przeglądu systematycznego:

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.),
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.),
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.),
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [337].

Końcowa jakość (wiarygodność) przeglądu systematycznego wg autorów skali AMSTAR 2 oceniana jest jako:

- wysoka – w przypadku, gdy brakuje negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań,
- umiarkowana – w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań,
- niska – w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań,
- krytycznie niska – w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować

przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [337].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz 14.15, Tabele pomocnicze).

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 [REDACTED] w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze rozdział 14.15; 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 wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [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 badany punkt końcowy,
 - dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (ang. *standard deviation*, SD) lub błędu standardowego (ang. *standard error*, SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

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, u których podanie 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 [338].

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 ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności [95% CI] oraz wartości p.

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 $< 0,05$). Wartości HR [95% CI] przepisywano z publikacji referencyjnych; w sytuacji braku podania w referencjach tych wartości, odstępowano od ich samodzielnego obliczania z uwagi na wysoką niepewność takich oszacowań w sytuacji braku danych indywidualnych pacjentów.

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/WMD 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) 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 META-ANALIZA)

Agregację wyników planowano przeprowadzić jakynie 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 planowano przeprowadzić 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, byłyby włączane do meta-analizy. W dalszej kolejności przeprowadzano by 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 przeprowadzano kumulację wyników metodą *fixed effects*.

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

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2016,
- StatsDirect®.

2.9.3. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) planowano posłużyć się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [339], [341], [342], [343], [344].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [341] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [343], [344], [345].

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 wykorzystywani dane przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

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

$$var(E_{A/C}) = var(E_{A/B}) + var(E_{C/B})$$

, 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),

$var(E_{A/C})$ - to wariancja wypadkowej efekty klinicznej porównywanych interwencji A oraz C.

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_{ij} z powyższego wzoru).

Zestawienie danych

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego, jak i wiarygodnego pośredniego porównania technologii wnioskowanej (lewofloksacyna w postaci roztworu do nebulizacji) z wybranym komparatorem (placebo lub aztreonamem) 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 8 stycznia 2021 roku [333]).

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 znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) dla Ruconest® opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [340].

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 osoby dorosłe, młodzież i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z ostrymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*, HAE) wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1.

Obrzęk naczynioruchowy (ang. *angioedema*) jest zwykle definiowany, jako lokalny obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej, spowodowany wzrostem przepuszczalności śródbłónka naczyń i przenikaniem białek oraz innych składników osocza do przestrzeni pozanaczyniowej (płynu tkankowego). Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*, HAE) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, wywołaną niedoborem lub brakiem inhibitora składowej dopełniacza – białka C1, który spowodowany jest mutacją genu C1 inhibitora. HAE jest schorzeniem o charakterze

nawracającym, napady pojawiają się w różnych odstępach czasu u poszczególnych chorych i mogą być wywoływane przez różne czynniki (m.in. infekcje, ucisk tkanek, miesiączkę, przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, narażenie na wysoką lub niską temperaturę, traumatyczne przeżycia, stres oraz urazy tkanek), jak również pojawiać się samoistnie [346]-[350].

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy charakteryzuje się chorobowością szacowaną na pozornie 1:50 000 – 100 000, przy czym typ I stanowi 80-85% przypadków [351], [352]. Według szacunków opublikowanych w roku 2015 przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w populacji liczba chorych na wrodzony obrzęk naczynioruchowy w Polsce wynosi 771-3 852 [352]. Z kolei, według danych opublikowanych w roku 2016, w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej Collegium Medicum UJ leczyło się 341 pacjentów z HAE, (z czego 291 to osoby dorosłe), w tym 310 ze schorzeniem typu I i 31 – typu II. Warto także zwrócić uwagę, iż we wspomnianych populacjach pacjenci objawowi stanowili 95,16% chorych z typem I i 93,55% z typem II HAE [353]. Zgodnie z danymi przedstawionymi w roku 2020 przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji obecnie w Polsce zarejestrowane jest >240 pacjentów chorych na HAE, choć prawdopodobnie liczba ta jest zaniżona. Odzwierciedlają to oceny ankietowanych przez AOTMiT ekspertów, według których wspomniana populacja liczy około 400 osób (biorąc pod uwagę osoby powyżej 12 roku życia). Z kolei według danych Narodowego Funduszu Zdrowia w roku 2019 liczba pacjentów chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wynosiła 274 osoby, podczas gdy rok wcześniej było to 295 osób po 12 roku życia [354].

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podanie produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa; 2100 jednostek, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań), zgodnie z dawkowaniem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [109].

Konestat alfa (Ruconest®) jest rekombinowanym inhibitorem esterazy C1 (rhC1-INH) – jednej ze składowych układu dopełniacza, który otrzymywany jest z mleka transgenicznych królików. Posiadają one gen kodujący ludzki C1-INH, dlatego też konestat alfa posiada identyczną sekwencję aminokwasów, jak C1-INH człowieka. Działanie konestatu alfa na docelowe proteazy (aktywna enzymatycznie składowa C1 dopełniacza, kalikreina, czynnik XIIa i XIa) układu kontaktu i dopełniacza porównywalne jest więc z obserwowanymi dla C1-INH ludzkiego. Ruconest podawany jest w postaci dożylniej iniekcji (z dołączonym zestawem do samodzielnego podawania - proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) [109].

Dawkowanie u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych

- masa ciała do 84 kg - jedno wstrzyknięcie dożylnie 50 j./kg masy ciała.
- masa ciała 84 kg lub większa - jedno wstrzyknięcie dożylnie 4200 j. (2 fiołki).

Biorąc pod uwagę, że analizowana interwencja tj. Ruconest® (2100 j, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań), zawierająca zestaw umożliwiający samodzielne podanie leku [109] zawiera tę samą substancję czynną (konestat alfa) o takim samym stężeniu i dawkowaniu jak dotychczas refundowany Ruconest® (2100 j, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; aktualnie niedostępny i nierefundowany [355]; niezawierający zestawu do samodzielnego podawania), w analizie uwzględniono wszystkie badania dla obu postaci farmaceutycznych.

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowi podawanie koncentratu inhibitora C1 esterazy (Berinert®; refundowane w Polsce postaci – 500 i 1500; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji) lub ikatybantu (Firazyr®; 30 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce), zgodnie z dawkowaniami zawartymi w odpowiednich ChPL [334], [335].

Po uwzględnieniu wytycznych praktyki klinicznej, mechanizmu działania, opcji refundowanych i stosowanych w praktyce w analizowanym wskazaniu, **za odpowiednie komparatory (technologie opcjonalne) dla produktu leczniczego Ruconest® proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1 uznano: osoczopochodny (ludzki) inhibitor C1 esterazy (produkt leczniczy Berinert®, 500 j, 1500 j), ikatybant (produkt leczniczy Firazyr®, 30 mg) [340].**

Ruconest® (konestat alfa; 2100 jednostek, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) nie był i nie jest aktualnie refundowany w Polsce w analizowanym wskazaniu, natomiast Ruconest (konestat alfa, 2100 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) do września 2020 roku był finansowany w Polsce w analogicznym wskazaniu [355].

Produkty lecznicze Berinert® (500, 1500 j) i Firazyr® są refundowane w Polsce we wskazaniach przedstawionych w tabeli 1.

Tabela 1. Zestawienie komparatorów dla Ruconestu®, stosowanych w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wraz z analizą statusu refundacyjnego, stan na sierpień 2021 [382].

Grupa limitowa	Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
241.1. Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ludzki inhibitor C1-esterazy	Ludzki inhibitor C1-esterazy (Berinert®) Berinert 1500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m. (fiol.z proszkiem + 1 fiol.z wodą do wstrzykiwań po 3 ml) Berinert 500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 500 j.m. (1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp. + 1 zestaw do podawania)	Zakres wskazań objętych refundacją: Przerywanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną; Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród). Poziom odpłatności: ryczałt Urzędowa cena zbytu dla: - Berinertu 1500: 6606,36 zł - Berinertu 500: 2202,12 zł Cena detaliczna dla: - Berinertu 1500: 7051,89 zł - Berinertu 500: 2369,63 zł Wysokość limitu finansowania dla: - Berinertu 1500: 7051,89 zł - Berinertu 500: 2350,41 zł Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy dla: - Berinertu 1500: 3,20 zł - Berinertu 500: 22,42 zł
241.2. Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym - ikatybant	Ikatybant (Firazyr®) (roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml; 1 amp.-strz.po 3 ml)	Zakres wskazań objętych refundacją: Leczenie ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1 Od 1 lipca 2021*: Leczenie ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u dzieci od 2 roku życia, chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1 Poziom odpłatności: ryczałt Urzędowa cena zbytu: 5085,48 zł. Cena detaliczna: 5435,00 zł Wysokość limitu finansowania: 5435,00 Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 3,20 zł

*w 2020 roku Firazyr nie był refundowany w populacji pediatrycznej [355].

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

- skuteczność kliniczna:
 - czas potrzebny do wystąpienia pierwszych objawów poprawy stanu pacjenta,
 - czas potrzebny do niemal całkowitego/ 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 następnej dawki leków/leków ratunkowych;

- ryzyko wystąpienia nawrotu obrzęku,
- czas od wystąpienia objawów obrzęku do podania leku,
- całkowity czas trwania obrzęku (od momentu wystąpienia objawów do całkowitego ustąpienia objawów po podaniu leku)
- łatwość rekonstytucji roztworu (ocena przez pacjenta/ opiekuna podającego produkt leczniczy), łatwość podania produktu leczniczego (ocena przez pacjenta/ opiekuna podającego produkt leczniczy),
- ocena ogólnej wygody/ łatwości samodzielnego zastosowania produktu leczniczego,
- samoocena poziomu niepokoju/ lęku/ poczucia bezpieczeństwa pacjenta towarzyszących podaniu leku (leczeniu ataku choroby) w porównaniu do otrzymania leku podawanego w warunkach ambulatoryjnych;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - poszczególnych zdarzeń/ działań niepożądanych (w tym zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych),
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem,
 - poszczególnych zdarzeń/ działań niepożądanych (w tym zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych),
 - zgonu z powodu zdarzeń/działan niepożądanych.

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 [REDACTED]. 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 [REDACTED].

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 2. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo interwencji], dotyczących stosowania konestatu alfa oraz komparatorów w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 (popielatym tłem oznaczono badania, w których konestat alfa stosowano w postaci proszku i rozpuszczalnika [zestawu do samodzielnego podawania] lub samodzielnie/w domu).

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Wspólny komparator	Referencja
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Badania z randomizacją dla konestatu alfa (analizowana interwencja)			
	Konestat alfa 50 j./kg vs konestat alfa 100 j./kg vs placebo	bezpośrednie	-	Badanie o akronimie C1 1205-01 [4]
	Konestat alfa 50 j./kg dla osób <84 kg, 4200 j. dla osób ≥84 kg vs placebo	bezpośrednie	-	Badanie o akronimie C1 1310 [5]-[12]
	Badania z randomizacją dla koncentratu inhibitora C1 esterazy (komparator)			
	koncentrat inhibitora C1 esterazy 20 j./kg vs 10 j./kg vs placebo	bezpośrednie	-	Badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [51]-[53], [60]
	koncentrat inhibitora C1 esterazy 25 j./kg vs placebo	bezpośrednie	-	Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]-[55]
	Badanie z randomizacją dla ikatybantu (komparator)			
	Ikatybant 30 mg vs placebo	Bezpośrednie	-	Badanie o akronimie FAST-1 [76]-[78]
	Ikatybant 30 mg vs kwas traneksamowy 3 g (opisane w rozdziale poświęconym badaniom o niższej wiarygodności z uwagi na porównanie z aktywnym, komparatorem umożliwiającym przeprowadzenie porównania pośredniego)	Bezpośrednie	-	Badanie o akronimie FAST-2 [76]-[78] (opisane w tych samych referencjach co badanie FAST-1)*

	Ikatybant 30 mg vs placebo	Bezpośrednie	-	Badanie o akronimie FAST-3 [79]-[80]
Populacja	Rodzaj badania/ publikacji		Porównanie	Referencja
Badania o niższej wiarygodności dla konestatu alfa				
Ochotnicy bez doświadczenia medycznego	Badanie jednoramienne, prospektywne – ocena zrozumiałości instrukcji i użyteczności stosowania konestatu alfa w postaci zestawu do samodzielnego podawania (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań)		Konestat alfa (dawkowanie w zależności od masy ciała, zestaw do samodzielnego podawania)	Fuchs 2015 (CSR) [13] (opracowanie dostarczone przez Zamawiającego)
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioworuchowym	Badanie obserwacyjne, jednoramienne		konestat alfa dawka 2100 j (brak danych czy była to średnia dawka i czy dawkowanie przeliczano na kg masy ciała pacjentów)	Farkas 2015-2018/Veszeli 2017 [14]-[16]
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioworuchowym	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne		konestat alfa dawka 50 j/kg masy ciała dla osób <84 kg, 4200 j dla osób o masie ciała ≥84 kg	Andrasi i wsp. 2020/2019 [17]-[18]
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.	Badanie obserwacyjne, jednoramienne		konestat alfa dawka 2100 j -4200 j, podawany w większości przypadków samodzielnie w domu, po przeszkoleniu	Manson i wsp. 2014 [19]
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Badanie obserwacyjne, prospektywne – opis 2 przypadków		Konestat alfa – 2100 j (w domu – podanie przez lekarza lub samodzielnie)	Farkas i wsp. 2014 [20]-[21]
Pacjentka z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy i syndromem Ehlersa-Danlosa	Badanie obserwacyjne, prospektywne - opis przypadku		Konestat alfa – (przeszkolenie do podawania samodzielnie w domu)	Dang i wsp. 2019 [22]
Pacjentka w ciąży, z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Badanie obserwacyjne - opis przypadku		Konestat alfa 50 j/kg– (przeszkolenie do podawania samodzielnie w domu)	Grivcheva-Panovska i wsp. 2020 [23]-[24]
Pacjenci pediatryczni (2-13 lat) z dziedzicznym obrzękiem naczynioworuchowym	Badanie eksperymentalne II fazy, jednoramienne		Konestat alfa 50 j/kg (do max 4200 j)	Reshef i wsp. 2019 [25]-[30]
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioworuchowym	Badanie eksperymentalne II fazy, jednoramienne – faza przedłużona/ kontynuacja (OLE) badania o akronimie C1 1205-01		Konestat alfa 50 j/kg	██████████ [32], [2]
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioworuchowym	Badanie eksperymentalne, jednoramienne - faza przedłużona/ kontynuacja (OLE) badania o akronimie C1 -1310		Konestat alfa 50 j/kg (do 84 kg), 4200 j. ≥84 kg	[33]-[36]
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioworuchowym i zdrowi	Badanie opisowe lub analiza oparta na badaniach klinicznych z zastosowaniem konestatu alfa (brak dokładnych danych metodologicznych)		Konestat alfa (bd nt dawkowania)	Relan i wsp. 2009 [37]/Baboeram i wsp. 2010 [38]

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



ochotnicy			
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne – dane z rejestru	Konestat alfa dawce 50 j./kg m.c. lub 1 albo 2 fiołki po 2 100 j. (dawka średnia: 3 307 j. (43,3 j./kg)	Rejestr europejski dla konestatu alfa: Valeriewa i wsp. [39], [40]/Hakl i wsp. 2017-2019, [41]-[45]
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, z napadami w obrębie krtani	Badanie obserwacyjne, jednoramienne – dane z rejestru	Konestat alfa - mediana dawki całkowitej - 2100 j. (zakres 2100-4200 j.).	Rejestr czeski Hakl i wsp., 2017 [46]
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Badanie obserwacyjne, jednoramienne	Konestat alfa, 50 j./kg (2 ataki brzuszne – podano niższą dawkę)	Zanichelli i wsp., 2015 [47]
Ciężarne pacjentki z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Badanie obserwacyjne, jednoramienne oparte na danych pochodzących z badań klinicznych i/lub dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (ang. <i>pharmacovigilance</i>)	Konestat alfa (2 100-4 200 j.)	Bernstein i wsp., 2019 [48]
Ciężarne pacjentki z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Badanie obserwacyjne, jednoramienne	Konestat alfa (2 100-4 200 j.)	Bernstein i wsp. [49]/Moldovan i wsp. 2018, [50]
Badania o niższej wiarygodności dla koncentratu inhibitora C1 esterazy (Berinertu®)			
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Badanie jednoramienne o akronimie I.M.P.A.C.T.2 – kontynuacja/faza otwarta (OLE) badania o akronimie I.M.P.A.C.T.1	Koncentrat inhibitora C1 esterazy 20 j./kg	[53], [56]-[62]
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I i II	Badanie obserwacyjne, wieloramienne, prospektywne	Koncentrat inhibitora C1 esterazy podawany w domu vs koncentrat inhibitora C1 esterazy podawany w warunkach szpitalnych vs ikatybant podawany w domu	Squeglia i wsp., 2016 [63], Spanò i wsp., 2018 [64]
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Badanie obserwacyjne, jednoramienne	Koncentrat inhibitora C1 esterazy w fiołce 1 500 j. vs kilku fiołkach 500 j. (stosowany wcześniej przez 21/23 osoby badane)	Dempster, 2018 [65]
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Badanie ankietowe grupy pacjentów (przekrojowe)	Koncentrat inhibitora C1 esterazy	Demir i wsp. 2019 [66]
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Badanie obserwacyjne, wieloramienne, prospektywne	Koncentrat inhibitora C1 esterazy vs ikatybant vs opieka podtrzymująca	Federici i wsp., 2018 [67]
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Badanie obserwacyjne, wieloramienne, prospektywne	Koncentrat inhibitora C1 esterazy vs ikatybant vs kwas traneksamowy	Zanichelli i wsp., 2015 [68]
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne	Koncentrat inhibitora C1 esterazy (przejście z leczenia w ośrodku zewnętrznym na samodzielne)	Petraroli i wsp., 2015 [69]

		podawanie w warunkach domowych)	
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne	Koncentrat inhibitora C1 esterazy (podawanie w warunkach domowych)	Badanie o akronimie SABHA Zanichelli i wsp., 2018 [70]
Pacjentki ciężarne z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Badanie obserwacyjne, jednoramienne	Koncentrat inhibitora C1 esterazy	Fox i wsp. 2017 [71]
Populacja pediatryczna z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywno-retrospektywne	Koncentrat inhibitora C1 esterazy	Busse i wsp., 2017 [72]
Pacjenci w wieku 12 lat i starsi z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Badanie otwarte, jednoramienne, prospektywne	Koncentrat inhibitora C1 esterazy	Farkas i wsp., 2016 [73]
Pacjenci pediatryczni z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Badanie otwarte, jednoramienne, prospektywne	Koncentrat inhibitora C1 esterazy	Farkas i wsp., 2013 [74]
Pacjenci pediatryczni z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, retrospektywne	Koncentrat inhibitora C1 esterazy (podanie w warunkach domowych, dawka 500j lub 1000j)	Kreuz i wsp. 2012 [75]
Badania o niższej wiarygodności dla ikatybantu			
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Badanie jednoramienne - kontynuacja badania o akronimie FAST-1/ faza otwarta (OLE)	Ikatybant 30 mg	[81], [76]
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Badanie jednoramienne - kontynuacja badania o akronimie FAST-2/ faza otwarta (OLE)	Ikatybant 30 mg	[82], [76]
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Badanie jednoramienne - kontynuacja badania o akronimie FAST-3/ faza otwarta (OLE)	Ikatybant 30 mg	[83], [79], [80]
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Badanie jednoramienne, prospektywne	Ikatybant 30 mg	Farkas i wsp. 2012 [84]
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Badanie jednoramienne, prospektywne	Ikatybant (różne dawkowanie w podgrupach; w tym 30 mg)	Bork i wsp. 2007 [85]
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Badanie jednoramienne, prospektywne, otwarte (dane z rejestru Icatibant Outcome Survey; IOS)	Ikatybant 30 mg	Maurer i wsp. 2013/2014 [86]-[87]
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Badanie jednoramienne, prospektywne	Ikatybant 30 mg (podanie samodzielne lub przez personel medyczny)	Aberer i wsp. 2014 [88]
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Badanie jednoramienne, prospektywne	Ikatybant 30 mg (samodzielne podanie)	Boccon-Gibod i wsp. 2012 [89]
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Badanie jednoramienne, prospektywne	Ikatybant 30 mg	Campos i wsp. 2014 [90]

Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Badanie obserwacyjne, prospektywne - opis 6 przypadków	Ikatybant 30 mg	Krause i wsp. 2010 [91]
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym leczeni w ośrodkach niemieckich vs w ośrodkach europejskich	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, retrospektywne (rejestr IOS)	Ikatybant	Maurer i wsp., 2019 [92]
Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym (dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, HAE z prawidłowym poziomem C1-INH, obrzęk naczynioruchowy związany z konwertazą angiotensyny, indukowany obrzęk naczynioruchowy, idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy, nabyty obrzęk naczynioruchowy)	Badanie obserwacyjne, jednoramienne (rejestr IOS)	Ikatybant	Zanichelli i wsp., 2017 [93]
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, retrospektywne (rejestr IOS)	Ikatybant podawany samodzielnie vs podawany przez pracowników służby zdrowia	Fernandez de Rojas i wsp., 2015 [95]
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Badanie obserwacyjne, jednoramienne (rejestr IOS)	Ikatybant	Caballero i wsp., 2018 [96]
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I i II	Badanie obserwacyjne, jednoramienne (rejestr IOS)	Ikatybant stosowany w razie ataków przez chorych przyjmujących vs nieprzyjmujących profilaktyki długoterminowej	Aberer i wsp., 2017 [97]
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I i II	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, (rejestr IOS)	Ikatybant	Longhurst i wsp., 2015 [98]
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I / II, którzy otrzymali ikatybant podawany przez pracownika służby zdrowia lub samodzielnie w celu leczenia ataków choroby występujących w obrębie krtani	Badanie obserwacyjne, retrospektywne (rejestr IOS)	Ikatybant	Longhurst i wsp., 2016 [99]
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I / II, leczeni w Wielkiej Brytanii vs w innych ośrodkach	Badanie obserwacyjne, prospektywno-retrospektywne (rejestr IOS)	Ikatybant	Longhurst i wsp., 2018 [100]
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I / II, leczeni	Badanie obserwacyjne (rejestr IOS)	Ikatybant	Toubi i wsp., 2018 [101]

w Izraelu vs w innych ośrodkach			
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I lub II	Badanie obserwacyjne, prospektywne	Ikatybant podawany samodzielnie vs podawany przez profesjonalnych pracowników służby zdrowia)	Otani i wsp., 2017 [102]
Pacjenci pediatryczni (2 – <18 roku życia) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I lub II	Otwarte badanie kliniczne fazy III, jednoramienne	Ikatybant, do 30 mg	Farkas i wsp., 2017 [103]
Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym (w tym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I lub II, analiza w podgrupach)	Badanie obserwacyjne, retrospektywne (rejestr IOS)	Ikatybant	Longhurst i wsp., 2017 [94]
Dorośli pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I i II pochodzący z Japonii	Badanie jednoramienne, otwarte, fazy III	Ikatybant	Hinde i wsp., 2020 [104]
Dorośli pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym pochodzący z Japonii	Badanie jednoramienne, retrospektywne.	Ikatybant Ewentualnie dodatkowo C1-INH podawany ratunkowo	Honda i wsp., 2021 [105]
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I i II	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, retrospektywne (rejestr IOS)	Ikatybant	Bygum i wsp., 2019 [106]
Badania nieopublikowane			
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Badania obserwacyjne	Konestat alfa	[107]
Pacjenci w wieku 16-70 lat z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Badanie eksperymentalne, jednoramienne, fazy II/III	Konestat alfa	[108]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa			
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	EMA (ChPL, EPAR)	Konestat alfa	ChPL Ruconest® (2100 j, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) [109], streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa [110], raport dotyczący rozszerzenia wskazania na populację pediatryczną [111], raport dotyczący rozszerzenia wskazania na formę produktu leczniczego

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



			umożliwiająca samodzielne podanie [112], podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Ruconest® [113]
	Raporty FDA		ulotka dla pacjentów zatwierdzoną przez FDA i zawierającą informacje dotyczące produktu leczniczego Ruconest® (2 100 j, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) [114]
	Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb		Zestawienie raportów dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych do Lareb oraz WHO [115]
	Raporty <i>Health Canada, URPLW/MiPB</i>	-	-
Opracowania (badania) wtórne			
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Przeglądy systematyczne bez meta-analizy	Konestat alfa i inne leki stosowane w leczeniu HEA	[116], [117], [118], [119], [121], [120], [122], [123], [124], [125]
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Przeglądy systematyczne z meta-analizą	Konestat alfa	-
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Analizy zbiorcze	Konestat alfa	Suez i wsp., 2012 [126], Riedl i wsp., 2017 [127]/ 2015[128], Baker i wsp., 2018 [129]/ 2017[130], Reshef i wsp., 2012 [131], Riedl i wsp., 2014 [132], Bernstein i wsp., 2017 [133]/ Li i wsp., 2014 [134], Hofman i wsp., 2014 [135], Baker i wsp., 2017 [136]

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; EPAR (ang. *European Public Assessment Report*) – Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające; FDA (ang. *Food and Drug Administration*) – Agencja Żywności i Leków; IOS – Icatibant Outcome Survey – Rejestr pacjentów stosujących ikatibant; j– jednostka; WHO (ang. *World Health Organization*) – Światowa Organizacja Zdrowia; *wyniki badania o akronimie FAST-2 opisano finalnie w rozdziale dotyczącym badań o niższej wiarygodności ze względu na brak możliwości wykorzystania wyników tego badania w ramach porównania pośredniego z konestatem alfa (placebo jest jedynym możliwym komparatorem wspólnym).

Ruconest® (konestat alfa, 2100 j, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) zgodnie z zapisem z ChPL [109] może być podawany przez pracownika służby zdrowia lub po przeszkoleniu – przez pacjenta lub opiekuna. W analizie uwzględniono obie możliwości podania leku.

Wyniki badań randomizowanych dla konestatu alfa oraz komparatorów (podawanych przez personel medyczny) przedstawiono w rozdziałach 5.3-5.5 wraz z oceną możliwości przeprowadzenia meta-analiz i porównań pośrednich (rozdziały 5.1-5.2). W rozdziale 5.6 omówiono wyniki badania użyteczności Fuchs 2015

[13], z uwagi na to, że było ono dedykowane analizowanej interwencji w postaci zestawu do samodzielnego podawania a w rozdziale 5.7 przedstawiono wyniki badań obserwacyjnych, dotyczących podawania konestatu alfa samodzielnie/w warunkach domowych.

Pozostałe badania o niższej wiarygodności dla konestatu alfa (w których lek był podawany przez personel medyczny lub brak było danych na temat osoby wykonującej wstrzyknięcie) oraz badania o niższej wiarygodności dla komparatorów omówiono w rozdziale 6 i 14.7.

Wyniki i wnioski z referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa konestatu alfa omówiono w rozdziale 7, z opracowań wtórnych w rozdziale 8 a informacje na temat badań nieopublikowanych – w rozdziale 14.6

Opis wszystkich skal i kwestionariuszy wykorzystywanych w badaniach przedstawiono w rozdziale 14.14.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KONESTATU ALFA (PRODUKT LECZNICZY RUCONEST®) W LECZENIU OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KONESTATU ALFA WZGLĘDEM KONCENTRATU INHIBITORA C1 ESTERAZY LUB IKATYBANTU W LECZENIU OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO – 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 konestatu alfa (zarówno proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jak i samego proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) z wybranymi komparatorami tj. koncentratem inhibitora C1 esterazy lub ikatybantem w analizowanym wskazaniu.

W związku z powyższym podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego efektów stosowania konestatu alfa z koncentratem inhibitora C1 esterazy oraz konestatu alfa z ikatybantem z wykorzystaniem wspólnego komparatora w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1.

5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KONESTATU ALFA WZGLĘDEM KONCENTRATU INHIBITORA C1 ESTERAZY LUB IKATYBANTU W LECZENIU OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO – ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA PORÓWNANIA POŚREDNIEGO

5.2.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KONESTATU ALFA WZGLĘDEM KONCENTRATU INHIBITORA C1 ESTERAZY W LECZENIU OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO – ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA PORÓWNANIA POŚREDNIEGO

Ze względu na brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie konestatu alfa z koncentratem inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych z niedoborem inhibitora C1 esterazy zdecydowano się na rozpatrzenie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z użyciem wspólnego komparatora.

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono dwa badania z randomizacją bezpośrednio porównujące zastosowanie konestatu alfa (podawanego przez personel medyczny) względem placebo tj. badanie o akronimie C1 1205-01 [4] oraz badanie C1 1310 [5]-[12], a także dwa badania RCT dotyczące zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo: I.M.P.A.C.T.1 [51]-[53], [60] i Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]-[55]. W związku z powyższym jedynym możliwym komparatorem wspólnym, który mógł zostać wykorzystany w ramach porównania pośredniego było placebo.

Z uwagi na to, że zarówno w przypadku konestatu alfa jak i koncentratu inhibitora C1 esterazy zidentyfikowano po 2 badania RCT, rozważono możliwość przeprowadzenia następujących porównań pośrednich z wykorzystaniem:

- metaanalizy wyników badań C1 1205-01 [4] i C1 1310 [5]-[12] (konestat alfa vs placebo) vs metaanaliza wyników badań I.M.P.A.C.T.1 [51]-[53], [60] i Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]-[55] (koncentrat inhibitora C1 esterazy vs placebo),
- metaanalizy wyników badań C1 1205-01 [4] i C1 1310 [5]-[12] (konestat alfa vs placebo) vs wyniki badania I.M.P.A.C.T.1 [51]-[53], [60] (koncentrat inhibitora C1 esterazy vs placebo),
- metaanalizy wyników badań C1 1205-01 [4] i C1 1310 [5]-[12] (konestat alfa vs placebo) vs wyniki badania Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]-[55] (koncentrat inhibitora C1 esterazy vs placebo),
- wyników badania C1 1205-01 [4] (konestat alfa vs placebo) vs metaanaliza wyników badań I.M.P.A.C.T.1 [51]-[53], [60] i Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]-[55] (koncentrat inhibitora C1 esterazy vs placebo),
- wyników z badania C1 1310 [5]-[12] (konestat alfa vs placebo) vs metaanaliza wyników badań I.M.P.A.C.T.1 [51]-[53], [60] i Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]-[55] (koncentrat inhibitora C1 esterazy vs placebo),

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

- wyników badania C1 1205-01 [4] (konestat alfa vs placebo) vs wyniki badania I.M.P.A.C.T.1 [51]-[53], [60] (koncentrat inhibitora C1 esterazy vs placebo),
- wyników badania C1 1205-01 [4] (konestat alfa vs placebo) vs wyniki badania Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]-[55] (koncentrat inhibitora C1 esterazy vs placebo),
- wyników badania C1 1310 [5]-[12] (konestat alfa vs placebo) vs wyniki badania I.M.P.A.C.T.1 [51]-[53], [60] (koncentrat inhibitora C1 esterazy vs placebo),
- wyników badania C1 1310 [5]-[12] (konestat alfa vs placebo) vs wyniki badania Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]-[55] (koncentrat inhibitora C1 esterazy vs placebo),

Przeprowadzenie metaanalizy wyników badań C1 1205-01 [4] i C1 1310 [5]-[12] (konestat alfa vs placebo) jak również wyników badań I.M.P.A.C.T.1 [51]-[53], [60] i Wayets i wsp. 1996/Kunschak i

wsp. 1998 [54]–[55] (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 konestatu alfa oraz koncentratu inhibitora C1 esterazy z wykorzystaniem wspólnego komparatora (placebo) jest przeciwwskazane ze względu na zidentyfikowane różnice dotyczące:

- metod analizy danych (w badaniu C1 1205-01 analiza mITT dla skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa oraz analiza PP dla skuteczności klinicznej vs w badaniu I.M.P.A.C.T.1 analiza ITT dla skuteczności klinicznej i analiza PP dla profilu bezpieczeństwa), charakterystyki populacji pacjentów (nasilenie ataku kwalifikującego do włączenia do badania, umiejscowienie obrzęku, stopień zaawansowania choroby, poziomu inhibitora C1 esterazy, wieku, czasu podania leku od wystąpienia pierwszych objawów obrzęku), analizowanych punktach końcowych (w badaniu C1 1205-01 analizowano odpowiedź na leczenie vs w badaniu o I.M.P.A.C.T.1 analizowano liczbę pacjentów, u których wystąpiły wymioty oraz konieczność zastosowania terapii ratunkowej), definicji punktów końcowych (podobnie brzmiących ale inaczej definiowanych lub niezdefiniowanych), okresu obserwacji (4 godziny i 48 godzin w odniesieniu do skuteczności leczenia i 90 dni (około 13 tygodni) w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii w badaniu C1 1205-01 vs 4 godziny po zastosowaniu terapii, 9 dni dla działań niepożądanych oraz ocena możliwości zakażenia chorobami wirusowymi do 12 tygodni po leczeniu w badaniu I.M.P.A.C.T.1);
- projektu badania/metod analizy danych (w przeciwieństwie do badania C1 1205-01, badanie Wayets/Kunschak nie było międzynarodowe; w badaniu C1 1205-01 analiza mITT dla skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa oraz analiza PP dla skuteczności klinicznej vs w badaniu Wayets/Kunschak przeprowadzono analizę ITT oraz PP dla skuteczności klinicznej), charakterystyce populacji pacjentów (nasileniu ataku kwalifikującego do włączenia do badania, stopnia zaawansowania choroby, poziomu inhibitora C1 esterazy, wieku), analizowanych punktów końcowych oraz ich definicji, okresu obserwacji (4 godziny i 48 godzin w odniesieniu do skuteczności leczenia i 90 dni (około 13 tygodni) w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii w badaniu C1 1205-01 vs 4 godziny lub 24 godziny dla działań niepożądanych oraz ocena możliwości zakażenia chorobami wirusowymi do 12 miesięcy po leczeniu w badaniu Wayets/Kunschak),
- charakterystyki populacji pacjentów (wieku, prawdopodobnie – intensywności ataku w momencie kwalifikacji do badania, umiejscowienia ataku – w badaniu I.M.P.A.C.T.1. – bez ataków krztaniowych oraz obrzęków skórnych w obrębie brzucha), ocenianych punktów końcowych lub ich definicjach, okresie obserwacji dla oceny profilu bezpieczeństwa (72 godziny i 97 dni dla działań/zdarzeń niepożądanych w badaniu C1 1310 vs 9 dni [12 tygodni w przypadku zakażenia

wirusowego; dane dotyczące zdarzeń niepożądanych podano po 4 godzinach] w badaniu I.M.P.A.C.T.1;

- charakterystyki populacji pacjentów (wieku, poziomie inhibitora C1 esterazy, prawdopodobnie intensywności ataku kwalifikującego do badania, stopniu zaawansowania choroby), ocenianych punktach końcowych lub ich odmiennych definicjach/braku definicji, okresie obserwacji dla oceny profilu bezpieczeństwa (72 godziny i 97 dni dla działań/zdarzeń niepożądanych w badaniu C1 1310 vs 24 godziny dla działań niepożądanych i ocena możliwości zakażenia wirusami w wyniku transmisji do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia w badaniu Wayets/Kunschak).

Ze względu na zidentyfikowane różnice między uwzględnionymi badaniami klinicznymi (szczegóły, patrz rozdział 14.5.2) na nie jest możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego pomiędzy konestatem alfa a koncentratem inhibitora C1 esterazy, stosowanych w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób 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 obarczone 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.

W celu umożliwienia zestawienia wyników z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa obu substancji aktywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu, zdecydowano się na osobne przedstawienie wyników badań dotyczących bezpośredniego porównania konestatu alfa z placebo (wyniki badań klinicznych o akronimach: C1 1205-01 [4] i C1 1310 [5]-[12]) oraz badań dotyczących efektów klinicznych koncentratu inhibitora C1 esterazy w bezpośrednim porównaniu z placebo (wyniki badań klinicznych o I.M.P.A.C.T.1 [51]-[53], [60] i Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]-[55]) (odpowiednio w rozdziałach 5.3 i 5.4). Takie podejście jest zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [333] na podstawie którego 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).

5.2.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KONESTATU ALFA WZGLĘDEM IKATYBANTU W LECZENIU OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO – ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO

Ze względu na brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie konestatu alfa (zarówno proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jak i samego proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) z ikatybantem w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób 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 zastosowanie konestatu alfa (podawanego przez personel medyczny) względem placebo tj. badanie o akronimie C1 1205-01 [4] oraz badanie C1 1310 [5]-[12], a także 2 badania dotyczące porównania ikatybantu względem placebo: FAST-1 [76]-[78] i FAST-3 [79]-[80], a także jedno badanie RCT o akronimie FAST-2 [76]-[78] bezpośrednio porównujące ikatybant z kwasem traneksamowym. W związku z powyższym jedynym możliwym komparatorem wspólnym, który mógł zostać wykorzystany do przeprowadzenia porównania pośredniego było placebo. Wyniki badania o akronimie FAST-2 [76]-[78], zostały ostatecznie opisane tylko w rozdziale dotyczącym badań o niższej wiarygodności dla ikatybantu, ponieważ poprzez kwas traneksamowy nie możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego z konstatem alfa.

Ponieważ zarówno w przypadku konestatu alfa jak i ikatybantu zidentyfikowano po dwa badania RCT rozważono możliwość przeprowadzenia następujących porównań pośrednich z wykorzystaniem:

- metaanalizy wyników badań C1 1205-01 [4] i C1 1310 [5]-[12] (konestat alfa vs placebo) vs metaanaliza wyników badań FAST-1 [76]-[78] i FAST-3 [79]-[80] (ikatybant vs placebo),
- metaanalizy wyników badań C1 1205-01 [4] i C1 1310 [5]-[12] (konestat alfa vs placebo) vs wyniki badania FAST-1 [76]-[78] (ikatybant vs placebo),
- metaanalizy wyników badań C1 1205-01 [4] i C1 1310 [5]-[12] (konestat alfa vs placebo) vs wyniki badania FAST-3 [79]-[80] (ikatybant vs placebo),
- wyników badania C1 1205-01 [4] (konestat alfa vs placebo) vs metaanaliza wyników badań FAST-1 [76]-[78] i FAST-3 [79]-[80] (ikatybant vs placebo),
- wyników badania C1 1310 [5]-[12] (konestat alfa vs placebo) vs metaanaliza wyników badań FAST-1 [76]-[78] i FAST-3 [79]-[80] (ikatybant vs placebo),

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

- wyników badania C1 1205-01 [4] (konestat alfa vs placebo) vs wyniki badania FAST-1 [76]-[78] (ikatybant vs placebo),
- wyników badania C1 1205-01 [4] (konestat alfa vs placebo) vs wyniki badania FAST-3 [79]-[80] (ikatybant vs placebo),
- wyników badania C1 1310 [5]-[12] (konestat alfa vs placebo) vs wyniki badania FAST-1 [76]-[78] (ikatybant vs placebo),
- wyników badania C1 1310 [5]-[12] (konestat alfa vs placebo) vs wyniki badania FAST-3 [79]-[80] (ikatybant vs placebo).

W obu przypadkach przeprowadzenie metaanalizy wyników badań i C1 1205-01 [4] i C1 1310 [5]-[12] (konestat alfa vs placebo) oraz badań FAST-1 [76]-[78] i FAST-3 [79]-[80] (ikatybant vs placebo) **okazało się przeciwwskazane** (szczegóły przedstawiono w Aneksie – rozdział 14.5.1.), rozważono zatem możliwość przeprowadzenia porównań pośrednich w oparciu o wyniki pojedynczych badań klinicznych.

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

- metody analizy danych (w badaniu o C1 1205-01 analiza mITT dla skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa oraz analiza PP dla skuteczności klinicznej vs w badaniu FAST-1 analiza ITT dla skuteczności klinicznej i dla profilu bezpieczeństwa), charakterystyki populacji pacjentów (nasilenia ataku kwalifikującego do włączenia do badania, umiejscowienia obrzęku, stopnia zaawansowania choroby, wieku, czasu podania leku od wystąpienia pierwszych objawów obrzęku), analizowanych punktach końcowych lub definicji podobnych punktów końcowych (odpowiedzi na leczenie, czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku, czasu do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku), okresu obserwacji (4 godziny i 48 godzin w odniesieniu do skuteczności leczenia i 90 dni w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii w badaniu C1 1205-01 vs 4 godziny i 5 dni oraz w 5 i 24 tygodniu w badaniu FAST-1),
- metody analizy danych (w badaniu C1 1205-01 analiza mITT dla skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa oraz analiza PP dla skuteczności klinicznej vs w badaniu FAST-3 analiza ITT dla skuteczności klinicznej i analiza PP dla profilu bezpieczeństwa), charakterystyki populacji pacjentów (nasilenia ataku kwalifikującego do włączenia do badania, umiejscowienia obrzęku, stopnia zaawansowania choroby, wieku, czasu podania leku od wystąpienia pierwszych objawów obrzęku), analizowanych punktach końcowych i ich definicji (różnie zdefiniowana odpowiedź na leczenie, czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku, czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku), okresu obserwacji (4 godziny i 48 godzin w odniesieniu do skuteczności

leczenia i 90 dni w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii w badaniu C1 1205-01 vs 4 godziny i 14 dni oraz w 5 i 24 tygodniu w badaniu FAST-3;

- charakterystyki populacji pacjentów (wieku, nasilenia ataku kwalifikującego do włączenia do badania, czasu podania leku od wystąpienia pierwszych objawów obrzęku, odmiennych punktów końcowych lub punktów końcowych o odmiennych definicjach, okresu obserwacji (24 godziny po zastosowaniu terapii i 72 godziny i 97 dni dla działań/zdarzeń niepożądanych w badaniu C1 1310 vs 4 godziny i 5 dni oraz w 5 i 24 tygodniu w badaniu FAST-1);
- charakterystyki populacji pacjentów (wieku, nasilenia ataku kwalifikującego do włączenia do badania, umiejscowienia obrzęku - obrzęk we wszystkich lokalizacjach w badaniu C1 1310 vs w badaniu FAST-3 wykluczono pacjentów z poważnymi atakami krtaniowymi, czasu podania leku od wystąpienia pierwszych objawów obrzęku), odmiennych punktów końcowych lub podobnych punktów końcowych ale o różniących się definicjach, okresu obserwacji (24 godziny po zastosowaniu terapii dla skuteczności i 72 godziny i 97 dni dla działań/zdarzeń niepożądanych w badaniu C1 1310 vs 4 godziny i 14 dni oraz w 5 i 24 tygodniu w badaniu FAST-3).

Ze względu na zidentyfikowane różnice między uwzględnionymi badaniami klinicznymi (szczegóły, patrz rozdział 14.5.2) na nie jest możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego pomiędzy konestatem alfa a ikatybantem, stosowanymi w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, spowodowanego niedoborem inhibitora C1 esterazy.

Również próba przeprowadzenia metaanalizy sieciowej (ang. *Mixed Treatment Comparison*; MTC), porównującej konestat alfa z ikatybantem, nie powiodła się w związku z różnicami występującymi między badaniami (rozdz. 14.5.2). Porównanie takie byłoby obarczone dużym ryzykiem błędu i a 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.

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 konestatu alfa w bezpośrednim porównaniu z placebo (wyniki badań klinicznych o akronimach: C1 1205-01 [4] i C1 1310 [5]-[12]) oraz efektów klinicznych ikatybantu w bezpośrednim porównaniu z placebo (wyniki badań o akronimach FAST-1 [76]-[78] i FAST-3 [79]-[80]) (odpowiednio w rozdziałach 5.3 i 5.5). Takie podejście jest również wskazane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [333], zgodnie z którym 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) [333].

5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KONESTATU ALFA WZGLĘDEM PLACEBO W LECZENIU OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano dwa badania randomizowane dotyczące oceny efektywności klinicznej konestatu alfa stosowanego w dawce 50 j/kg m.c., w bezpośrednim porównaniu z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym:

- badanie o akronimie C1 1205-01 opisane w [] zapisu z rejestru badań klinicznych [2] oraz publikacji pełnotekstowych [3] i [4] zawierających wyniki z dwóch badań RCT - C1 1205-01 oraz badania o akronimie C1 1304-01, niespełniającego kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy klinicznej z uwagi na nieodpowiednie dawkowanie konestatu alfa),
- badanie o akronimie C1 1310 opisane w 8 referencjach (2 publikacjach pełnotekstowych [5], [7], abstraktach konferencyjnych [6], [8], [9], [10] a także danych z rejestrów badań klinicznych [11], [12]).

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 czy Raportów, w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych opisujących pierwotne wyniki oraz Raportów z badań klinicznych dostarczonych przez Zamawiającego.

Ponieważ zidentyfikowano 2 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,
- długości okresu obserwacji dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa;
- nieznaczące różnice dotyczące schematu dawkowania leku.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniach C1 1205-01 i C1 1310, włączonych do niniejszej analizy klinicznej.

Tabela 3. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach: C1 1205-01 i C1 1310 [4], [5]-[12].

Punkt końcowy	Badanie	
	Badanie C1 1205-01 (populacja ogólna) [4]	Badanie C1 1310 (populacja ogólna) [5]-[12]
Ocena skuteczności		
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 trwałą 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 odpowiedział jednocześnie na 3 pytania w skali TEQ w następujący sposób: - „trochę lepiej”, „lepiej” lub „znacznie lepiej” na pytanie 1; - „tak” na pytanie 2; - trwałość poprawy w czasie kolejnego punktu czasowego, w którym była przeprowadzana ocena (np. taka sama lub lepsza odpowiedź na pytanie 1 i odpowiedź „tak” na pytanie 2).	-	+
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 TEQ wyraził odpowiedź „Tak” na zadane pytanie 3)	-	+
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)	-	+
Punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa		
Zdarzenia/działania niepożądane występujące w okresie 90 dni obserwacji od podania leku	+	+
Zdarzenia/działania występujące w okresie 72 godzin obserwacji od podania leku	-	+

+ oceniano w badaniu; - nie oceniano w badaniu.

[redacted] przy czym jedynie dawka wynosząca 50 j./kg jest zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ruconest® (konestat alfa) [109]. [redacted]

[redacted] oraz publikacji pełnotekstowej Zuraw i wsp. 2010 [3], w której przedstawiono zbiorczo wyniki dwóch badań: C1 1205-01 oraz badania o niemal identycznej metodyce (pod względem sposobu przeprowadzenia badania, ocenianych punktów końcowych), o akronimie C1 1304-01. Jedyną różnicę pomiędzy wspomnianymi badaniami stanowiło dawkowanie konestatu alfa – w próbie klinicznej C1 1304-01 analizowaną interwencję stosowano jedynie w niezarejestrowanej dawce 100 j./kg. niemniej jednak, z uwagi na to, że w obu badaniach w grupach kontrolnych stosowano w ten sam sposób placebo, w Analizie klinicznej wyekstrahowano wyniki z publikacji Zuraw i wsp. 2010 [3], odnoszące się do porównania konestatu alfa w dawce 50 j./kg z badania C1 1205-01 oraz skumulowane wyniki dla grupy placebo z badań C1 1205-01 i C1 1304-01.

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 [5]. 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) [5] - obie formy dawkowania są zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ruconest® (konestat alfa) [109].

5.3.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ KONESTATU ALFA W LECZENIU OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO PLACEBO

Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta

W badaniu C1 1205-01 i C1 1310 oceniano czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku – za początek ustępowania objawów przyjęto 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 trwałą poprawę) [5].

Ponadto w badaniu C1 1310 czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta zdefiniowano jako punkt czasowy, w którym pacjent odpowiedział jednocześnie na 3 pytania w skali TEQ w następujący sposób:

- „trochę lepiej”, „lepiej” lub „znacznie lepiej” na pytanie 1;
- „tak” na pytanie 2;
- trwałość poprawy w czasie kolejnego punktu czasowego, w którym była przeprowadzana ocena (np. taka sama lub lepsza odpowiedź na pytanie 1 i odpowiedź „tak” na pytanie 2) [5].

Tabela 4. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event) konestatu alfa względem placebo – czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku naczynioruchowego w ocenie pacjenta [2], [3], [5], [6], [11], [12].

Punkt końcowy	Skala	Badanie, Ref.	Grupa badana Konestat alfa 50 j./kg.m.c.	Grupa kontrolna placebo	HR [95% CI]	Wartość p*
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta [minuty], mediana [95% CI]	VAS [analiza mITT]	C1 1205-01 [2]	122,0 [72,0; 136,0], N=12	258,0 [240,0; 495,0]; N=13	bd	<0,001
						
	VAS [analiza mITT]	C1 1205-01 [3]#	122,0 [72,0; 136,0], N=12	495 [245; 520], N=29	HR=2,68 [1,23; 5,85]*	0,013
	VAS [analiza ITT]	C1 1310 [5], [6], [11], [12]	90 [61; 150] N=44	152 [93; bd] N=31	bd	0,031
	TEQ [analiza ITT]	C1 1310 [5], [6],	75 [60; 105] N=44	303 [81; 720] N=31	bd	0,003

bd – brak danych; HR – hazard względny; okres obserwacji: 48 godzin w badaniu C1 1205-01; 24 godziny w badaniu C1 1310; *wartość podana w publikacji referencyjnej; #w grupie placebo uwzględniono wyniki badań C1 1205-01 i C1 1304-01.

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 pacjenta;
- **istotnym statystycznie ($p < 0,05$) skróceniem** mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku mierzonych przy pomocy skali TEQ w ocenie pacjenta.

Tabela 5. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event) konestatu alfa względem placebo – czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku naczynioruchowego w ocenie pacjenta – analiza z uwzględnieniem różnych definicji ustąpienia objawów, w kwestionariuszu TEQ [5].

Punkt końcowy	Skala	Badanie, Ref.	Grupa badana Konestat alfa 50 j./kg.m.c.	Grupa kontrolna placebo	HR [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], mediana [95% CI]*	TEQ [analiza ITT]	C1 1310 [5]	90 [61; 150], N=44	334 [105; 1440], N=31	bd	0,010
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta - początek ulgi na podstawie odpowiedzi „lepiej” lub „znacznie lepiej” w pytaniu 1 w TEQ [minuty], mediana [95% CI]*	TEQ [analiza ITT]	C1 1310 [5]	122 [90; 180], N=44	304 [150; bd], N=31	bd	0,001

bd – brak danych; HR – hazard względny; okres obserwacji: 24 godziny w badaniu C1 1310; *wartość podana w publikacji referencyjnej; #w oparciu na odpowiedzi na pytania 1 i 2 w TEQ, trwale.

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 przy pomocy skali TEQ;
- gdy początek ulgi definiowano jako udzielenie przez pacjenta odpowiedzi „lepiej” lub „znacznie lepiej” w pytaniu 1 w TEQ).

Tabela 6. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event) konestatu alfa względem placebo – czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku naczynioruchowego; analiza w podgrupach [3].

Punkt końcowy - czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta [minuty], mediana [95% CI]	Skala	Badanie, Ref.	Grupa badana Konestat alfa 50 j./kg.m.c.	Grupa kontrolna placebo	HR [95% CI]*	Wartość p*
Meżczyźni	VAS [analiza mITT]	C1 1205-01 [3] [#]	74,5 [46,0; 250,0], N=4	496,0 [480,0; 720,0], N=8	38,47 [2,93; 504,83]	<0,05
Kobiety			125,5 [72,0; 148,0], N=8	320,0 [125,0; 718,0], N=21	2,06 [0,83; 5,09]	>0,05
Atak w obrębie brzucha			70 [29; 148], N=5	243 [35; 720], N=9	2,99 [0,76; 11,80]	>0,05
Atak obwodowy			124 [79; 136], N=6	560 [480; 720], N=13	3,15 [0,97; 10,23]	>0,05
Atak ustno-twarzowo-gardłowo-kratniowy			bd	306,0 [70; 495,0], N=10	-	-
Pogarszający się atak[§]			128,0 [70,0; 148,0], N=7	487,0 [120,0; 496,0], N=19	2,79 [0,98; 7,94]	>0,05
Łagodny lub umiarkowany atak[§]			121,0 [72,0; 128,0], N=7	289,0 [120,0; 718,0], N=14	1,97 [0,70; 5,52]	>0,05
Poważny atak[§]			136,0 [29,0; 250,0], N=5	495,0 [243,0; 720,0], N=15	4,79 [1,37; 16,76]	<0,05

bd – brak danych; HR – hazard względny; *wartość podana w publikacji referencyjnej; [#]w grupie placebo uwzględniono wyniki badań C1 1205-01 i C1 1304-01; [§]atak pogarszający się definiowano jako ogólną ocenę w skali VAS która była wyższa w momencie podania leku, niż w ciągu poprzedzającej godziny; [§]łagodny, umiarkowany, poważny definiowany poprzez ocenę badacza (wynoszącą odpowiednio 2, 3, 4).

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 subpopulacji mężczyzn i w subpopulacji z atakiem o poważnym nasileniu.

Analiza w badaniu C1 1205-01 w podgrupach wyodrębnionych ze względu na anatomiczną lokalizację ataku, płeć, rasę oraz kategorię wiekową potwierdziły wnioski z analizy w populacji ogólnej. Dla wszystkich podgrup, w których dostępna była co najmniej 1 obserwacja grupie badanej i kontrolnej, wykazano, że mediana czasu do początku ustąpienia objawów była dłuższa w grupie kontrolnej niż badanej. Wynik ten nie zawsze osiągnął poziom istotności statystycznej, z uwagi na niewielkie liczebności pacjentów w podgrupach ■■■ [3].

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza

W badaniu C1 1205-01 i C1 1310 oceniano czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku – za początek ustępowania objawów przyjęto punkt czasowy, w którym ocena ostrości objawów obrzęku o minimum 1 stopień w 6-stopniowej skali intensywności obrzęku w ocenie badacza [5].

Tabela 8. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event) konestatu alfa względem placebo – czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza w skali intensywności obrzęku [3], [5].

Punkt końcowy	Badanie Ref.	Grupa badana Konestat alfa 50 j./kg.m.c.	Grupa kontrolna placebo	HR [95% CI]	Wartość p*
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

bd – brak danych. HR – hazard względny, *wartości podane w publikacji referencyjnej; #w grupie placebo uwzględniono wyniki badań C1 1205-01 i C1 1304-01; \$ niejasna definicja punktu końcowego przedstawiona w referencji.

- **istotnym statystycznie ($p < 0,05$) skróceniem** mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku mierzonych przy pomocy skali intensywności obrzęku w ocenie badacza w badaniu C1 1310,
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w skali intensywności obrzęku w ocenie badacza w badaniu C1 1205-01.

Czas do zminimalizowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta

W badaniu C1 1205-01 oceniano czas do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku - 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 w ocenie pacjenta [2].

W badaniu C1 1310 czas do zminimalizowania objawów obrzęku w ocenie pacjenta mierzono przy pomocy skali TEQ (zdefiniowano jako punkt czasowy, w którym pacjent na podstawie oceny według skali TEQ wyraził odpowiedź „Tak” na zadane pytanie 3 dla wszystkich lokalizacji obrzęku) [5].

Tabela 9. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event) konestatu alfa względem placebo – czas do zminimalizowania objawów ataku [2], [3], [5], [6], [11], [12].

Punkt końcowy	Skala	Ref.	Grupa badana Konestat alfa 50 j./kg.m.c.	Grupa kontrolna placebo	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas do zminimalizowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta [minuty], mediana [zakres]	VAS [analiz a mITT]	C1 1205-01	246,5 [243; 484], N=12	1101,0 [970; 1494]; N=13	bd	<0,01
	VAS [analiz a PP]	[2]	246,5 [237; 484], N=8	1210,0 [970; 1650], N=11	bd	<0,001
	VAS [analiz a mITT]	C1 1205-01 [3]#	247 [242; 484], N=12	1210 [970; 1500], N=29	HR=3,86 [1,71; 8,72]	<0,001
	TEQ [analiz a ITT]§	C1 1310 [5], [6],[11], [12]	303 [240; 720]; N=44	483 [300; 1440]; N=31	bd	0,078*
	VAS [analiz a ITT]§		240 [177; 270]; N=44	362 [240; bd]; N=31	bd	0,005*

bd – brak danych; HR – hazard względny; *wartości podane w publikacji referencyjnej. #w grupie placebo uwzględniono wyniki badań C1 1205-01 i C1 1304-01; §W oparciu o odpowiedź na pytanie 3 w skali TEQ; §wynik w skali VAS <20 mm.

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

Czas do zminimalizowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza

Czas do zminimalizowania objawów obrzęku w ocenie badacza definiowano jako obniżenie nasilenia obrzęku do ≤ 1 w skali intensywności obrzęku w badaniu [2] oraz C1 1310 [5].

Tabela 10. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event) konestatu alfa względem placebo – czas do zminimalizowania objawów obrzęku w ocenie badacza (skala do oceny intensywności obrzęku) [3], [5].

Punkt końcowy	Badanie, ref.	Grupa badana Konestat alfa 50 j./kg.m.c.	Grupa kontrolna placebo	HR [95% CI]*	Wartość p
Czas do zminimalizowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza [minuty], mediana [95% CI]					
	C1 1205-01 [3]* [analiza mITT]	250 [242; 265], N=12	780 [255; 1440], N=29	1,95 [0,90; 4,22]	0,089
	C1 1310 [5] [analiza ITT]	330 [270; 361]; N=44	bd [300; bd]; N=31	-\$	0,047*

bd – brak danych; HR – hazard względny, *wartości podane w publikacji referencyjnej; *brak możliwości wykonania obliczeń parametru ze względu na niekompletne dane wyjściowe; #w grupie placebo uwzględniono wyniki badań C1 1205-01 i C1 1304-01.

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.**



姓名	性别	出生年月	民族	籍贯	学历	学位
王小明	男	1990-01-01	汉族	浙江杭州	本科	
李小红	女	1992-03-05	汉族	广东广州	本科	
张华	男	1995-07-12	汉族	四川成都	本科	
陈伟	男	1998-09-20	汉族	湖南长沙	本科	
刘芳	女	2000-11-03	汉族	北京北京	本科	
赵强	男	2002-05-18	汉族	山东济南	本科	
周丽	女	2004-08-25	汉族	河南郑州	本科	
吴昊	男	2006-12-10	汉族	湖北武汉	本科	
孙悦	女	2008-04-07	汉族	广西桂林	本科	
郑宇	男	2010-06-15	汉族	福建厦门	本科	

[illegible]

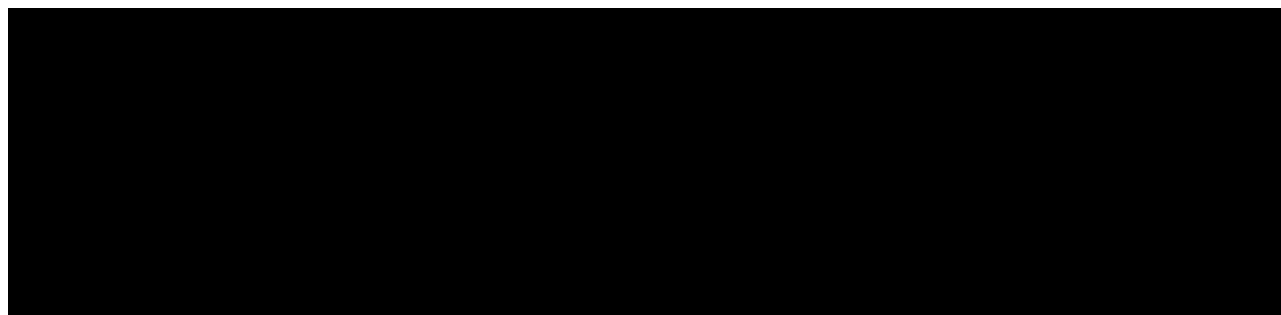
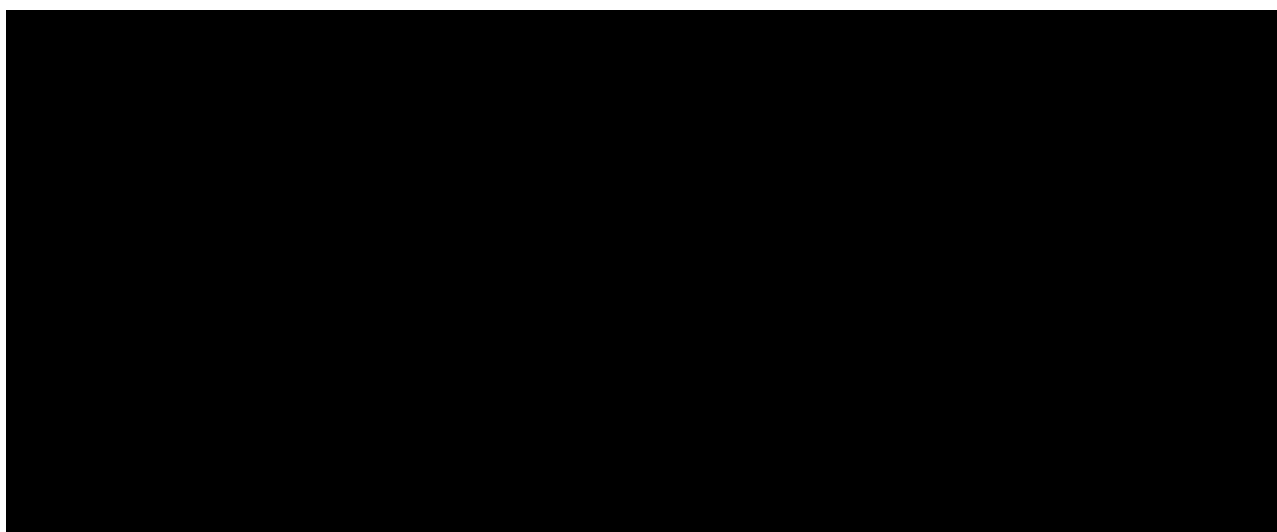
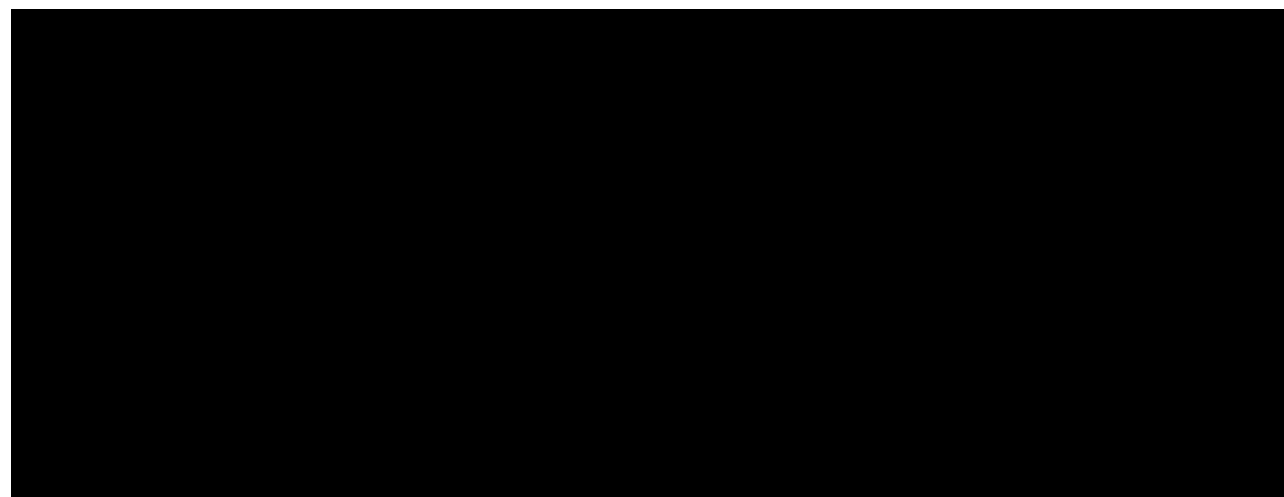
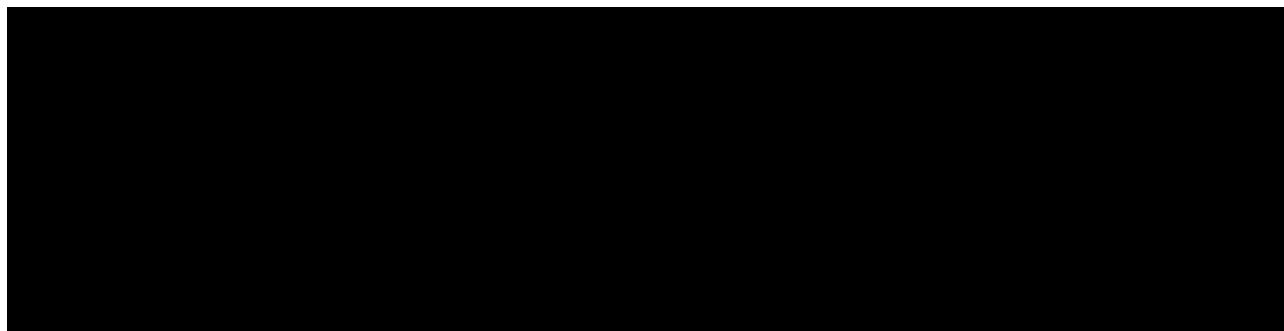


Tabela 13. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) konestatu alfa względem placebo – odsetek pacjentów z niepowodzeniem leczenia, analiza mITT [3].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Konestat alfa 50 j./kg.m.c.	Grupa kontrolna placebo	OR [95% CI]*/Peto OR [95% CI]^	Wartość p	NNT/ NNH [95% CI]^
Niepowodzenie leczenia, n (%)						
	C1 1205-01 C1 [3]*	0 (0%), N=12	17 (59%), N=29	OR=0,13 [0,0; 1,08] Peto OR=0,09 [0,02; 0,37]	0,060* <0,05^	NNT=2 [2; 4]

Okres obserwacji: 4 godziny. *wartość podana w publikacji referencyjnej; ^wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; *w grupie placebo uwzględniono wyniki badań C1 1205-01 i C1 1304-01.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie konestatu alfa w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszym ryzykiem** niepowodzenia leczenia; Parametr NNT wyniósł 3 (2 w analizie zbiorczej wyników dla placebo) co oznacza, że podanie 3 chorym (2 w analizie zbiorczej wyników dla placebo) konestatu alfa zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi niepowodzenie leczenia, w analizowanym okresie obserwacji.

Nawrót objawów obrzęku

W badaniu C1 1205-01 żaden z pacjentów leczonych konestatem alfa w dawce 50 j./kg m.c., którzy uzyskali obniżenie nasilenia objawów obrzęku w skali VAS nie doświadczył ich nawrotu. Z grupy kontrolnej, stosującej placebo, spośród 8 chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, również żaden z pacjentów nie doznał nawrotu objawów choroby [3].



W badaniu C1 1310 nawrót objawów obrzęku zdefiniowano jako nawrót objawów obrzęku w ciągu 24 godzin [5].

Tabela 14. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) konestatu alfa względem placebo; (analiza ITT) – nawrót objawów obrzęku w ciągu 24 godzin [5].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Konestat alfa 50 j./kg.m.c.	Grupa kontrolna placebo	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/ NNH [95% CI]^
Nawrót objawów obrzęku, n/N (%)	C1 1310 [5] [analiza ITT]	1/31 (3)	4/15 (27)	0,12 [0,02;0,74]	<0,05	5 [3; 25]

Okres obserwacji: 24 godziny. ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

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.

Konieczność zastosowania terapii ratunkowej

Tabela 15. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) konestatu alfa względem placebo; (analiza ITT) - konieczność zastosowania terapii ratunkowej [5].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Konestat alfa 50 j./kg.m.c.	Grupa kontrolna placebo	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/ NNH [95% CI]^
Konieczność zastosowania terapii ratunkowej, n/N (%)	C1 1310 [5] [analiza ITT]	4/44 (9%)	11/31 (35%)	0,26 [0,09; 0,69]	<0,05	4 [3; 13]

Okres obserwacji: 24 godziny. ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

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.

Analizy *post-hoc* wyników badań RCT

W publikacji Li i wsp. 2017/2014 [33], [9] przedstawiono wyniki analizy *post-hoc* w subpopulacji pacjentów z badania C1 1310, u których wystąpił atak HAE o poważnym nasileniu, tj. ocenie w skali VAS wynoszącej ≥ 75 mm. Ogółem kryterium poważnego ataku spełniło 24 pacjentów z grupy leczonej konestatem alfa w dawce 50 j./kg (lub 4200 j. u osób o masie ciała ≥ 84 kg) i 19 chorych z grupy

stosującej placebo. Leczenie ratunkowe stosowano w sytuacji, gdy nasilenie objawów nie malało w ciągu 4 godzin od rozpoczęcia terapii lub objawy zagrażały życiu pacjenta. Wszyscy pacjenci otrzymywali konestat alfa jako lek ratunkowy, w sposób niezaślepiiony.

Tabela 16. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event, dane dychotomiczne) konestatu alfa względem placebo –analiza post hoc w subpopulacji chorych z atakiem o poważnym nasileniu [33], [9].

Punkt końcowy	Skala	Badanie, Ref.	Grupa badana Konestat alfa 50 j./kg.m.c.	Grupa kontrolna placebo	HR [95% CI]/RB/RR [95% CI]	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]^
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta [minuty], mediana [95% CI]	TEQ	C1 1310 [33], [9]	90,0 [47,0; 120,0], N=24	334,0 [105,0; bd], N=19	HR=2,52	0,02*	nd
Pacjenci, którzy uzyskali ulgę objawów w ciągu 24 godzin[§], n/N (%)	-		22/24 (91,7%)	9/19 (47,4%)	RB=1,94 [1,28; 3,39]^	<0,05^	NNT=3 [2; 6]
Pacjenci wymagający podania leku ratunkowego, n/N (%)	-		1/24 (4,2%)	10/19 (52,6%)	RR=0,08 [0,01; 0,41]^	<0,05^	NNT=3 [2; 5]

nd- nie dotyczy; bd – brak danych; HR – hazard względny; *wartość podana w publikacji referencyjnej, ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji; §dane uwzględniają również pacjentów, którzy otrzymali leczenie ratunkowe.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie konestatu alfa w porównaniu do placebo z w supopulacji pacjentów z poważnym atakiem HAE wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ($p<0,05$) skróceniem** mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku mierzonych przy pomocy skali TEQ;
- **istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym prawdopodobieństwem** uzyskania ulgi objawów w ciągu 24 godzin; parametr NNT wyniósł 3 co oznacza, że podanie 3 chorym konestatu alfa zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich wystąpi ulga objawów, w analizowanym okresie obserwacji;
- **istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszym prawdopodobieństwem** konieczności podania leków ratunkowych po 4 godzinach; parametr NNT wyniósł 3 co oznacza, że podanie 3 chorym konestatu alfa zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie będzie konieczne podanie leków ratunkowych w analizowanym okresie obserwacji.

Okolo 90% chorych leczonych konestatem alfa uzyskało odpowiedź na leczenie, tj. obniżenie nasilenia objawów HAE o ≥ 20 mm w skali VAS, w porównaniu z ok. 40% chorych z grupy stosującej placebo. Po podaniu konestatu alfa jako leku ratunkowego, mediana czasu do ustępowania objawów obrzęku wynosiła 59,5 minut [bd; 240 min] [33].

W abstrakcie Moldovan i wsp. 2015 [10] przedstawiono wyniki analizy w subpopulacji pacjentów z badania C1 1310, u których wystąpił obwodowy atak HAE. Ogółem w badaniu 34 spośród 75 chorych doświadczyło ataku zlokalizowanego obwodowo: 20 przydzielonych do grupy badanej otrzymującej konestat alfa i 14 do grupy stosującej placebo.

Tabela 17. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event, dane dychotomiczne) konestatu alfa względem placebo –analiza w subpopulacji chorych z atakiem o lokalizacji obwodowej [10].

Punkt końcowy	Skala	Badanie, Ref.	Grupa badana Konestat alfa 50 j./kg.m.c.	Grupa kontrolna placebo	HR [95% CI]/RB/OR [95% CI]	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]^
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta [minuty], mediana [95% CI]	TEQ	C1 1310 [10]	75 [45; 105] N=20	303 [180; 720], N=14	bd	bd	nd
Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w ciągu 4 godzin, n/N (%)	-		17/20 (85%)	6/14 (43%)	OR=7,56 [1,49; 38,21]* RB=1,98 [1,17; 4,05]	0,023* <0,05^	NNT=3 [2; 11]
Czas do zminimalizowania objawów obrzęku [minuty], mediana [95% CI]	-		240 [123; 330]	bd [§]	bd	bd	nd

nd- nie dotyczy; bd – brak danych; HR – hazard względny; *wartość podana w publikacji referencyjnej, ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji; [§]brak możliwości oszacowania z uwagi na cenzurowanie, spowodowane możliwością otrzymania konestatu alfa jako leku ratunkowego w sposób otwarty lub nie uzyskanie poprawy objawów obrzęku w ciągu 24 godzin.

Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku obwodowego był krótszy w grupie leczonej konestatem alfa, w porównaniu z placebo. W przypadku czasu do zminimalizowania objawów obrzęku mediana nie była możliwa do oszacowania w grupie kontrolnej z uwagi na cenzurowanie, spowodowane możliwością otrzymania konestatu alfa jako leku ratunkowego w sposób otwarty lub nieuzyskanie poprawy objawów obrzęku w ciągu 24 godzin [10].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie konestatu alfa w porównaniu do placebo z w subpopulacji pacjentów z obwodowym atakiem HAE wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym prawdopodobieństwem** uzyskania odpowiedzi na leczenie w ciągu 4 godzin; parametr NNT wyniósł 3 co oznacza, że podanie 3 chorym konestatu alfa zamiast placebo spowoduje, że jeden z nich uzyska odpowiedź na leczenie, w analizowanym okresie obserwacji.

5.3.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA KONESTATU ALFA W LECZENIU OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO W BEZPOŚREDNIM PORÓWNIANIU DO PLACEBO

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa konestatu alfa z badania C1 1205-01 przedstawiono przede wszystkim na podstawie danych z [redacted] oraz publikacji [2], [3] a wyniki z badania C1 1310 na podstawie referencji [5], [6], [11], [12].

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

W badaniu C1 1310 [5], po zastosowaniu konestatu alfa u 2 pacjentów wystąpiły TEAE o łagodnym nasileniu (ból głowy, wzrost poziomu D-dimeru fibryny), które rozpoczęły się w ciągu 4 godzin po podaniu. Jeden pacjent doświadczył łagodnego pozabiegowego bólu głowy, łagodnego pieczenia skóry i umiarkowanego bólu pleców po kolejno 15 minutach, 45 minutach i 1 dniu po podaniu konestatu alfa; zdarzenia te zostały ocenione jako prawdopodobnie związane z badanym lekiem. Żadne inne TEAE nie były ocenione jako związane z badanym lekiem. Odsetki pacjentów doświadczających TEAE, które rozpoczęły się w ciągu 72 godzin lub do 97 dni po dawkowaniu były mniejsze u pacjentów, którzy otrzymywali konestat alfa w ramach podwójnie zaślepionej i/lub otwartej próby jako leczenie ratunkowe, w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali tylko leczenie placebo.

Większość TEAE cechowała się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia [5].

W badaniu C1 1205-01 [redacted] [3] i w badaniu C1 1310 [5] nie odnotowano zgonów jak również zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu.

Tabela 18. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) konestatu alfa względem placebo; populacja bezpieczeństwa [2], [3], [5], [6], [11], [12].

Punkt końcowy	Badanie, ref.	Grupa badana Konestat alfa 50 j./kg.m.c. n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH/NNT [95% CI]^
Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE)	C1 1205-01 [3]^	6/12	33/29	-	-	-
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE); do 90 dni w badaniu C1 1205-01; do 97 dni w badaniu C1 1310						
	C1 1205-01 [3]^	4/12 (33%)	14/29 (48%)	0,69 [0,27; 1,49]	>0,05	-
	C1 1310 [5], [12]	18/56 (32%)\$	10/18 (56%)\$	0,58 [0,34; 1,06]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE); do 72 godzin	C1 1310 [5], [6]	4/56 (7%)\$	4/18 (22%)\$	0,32 [0,10; 1,10]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane z wykluczeniem ciężkich zdarzeń niepożądanych	C1 1205-01 [2]	2/12 (17%)	3/13 (23%)	0,72 [0,16; 3,11]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane z wykluczeniem ciężkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły do 72 godzin po zastosowaniu leku	C1 1310 [11]	6/56 (11%)\$	4/18 (22%)\$	0,48 [0,17; 1,49]	>0,05	-
Działania niepożądane (związane z zastosowanym leczeniem) zaistniałe w trakcie terapii						
	C1 1205-01 [3]^	0/12 (0%)	3/29 (10%)	Peto OR=0,23 [0,02; 2,90]	>0,05	-
Działania niepożądane (związane z zastosowanym leczeniem) zaistniałe w trakcie terapii, które wystąpiły do 72 godzin po zastosowaniu leku	C1 1310 [5]	1/56 (2%)\$	0/18 (0%)\$	Peto OR=3,75 [0,04; 361,29]	>0,05	-
Poważne TEAE						
	C1 1205-01 [3]^	2/12 (17%)	6/29 (21%)	0,81 [0,20; 2,87]	>0,05	-
Ciężkie TEAE	C1 1205-01 [3]^	0/12 (0%)	3/29 (10%)	Peto OR=0,23 [0,02; 2,90]	>0,05	-
Ciężkie TEAE, które wystąpiły do 72 godzin po zastosowaniu leku	C1 1310 [5], [11], [12]	1/56 (2%) \$	0/18 (0%)\$	Peto OR=3,75 [0,04; 361,29]	>0,05	-
Poważne TEAE (z wykluczeniem ataku obrzęku)						
TEAE prowadzące do trwałego przerwania terapii						
	C1 1205-01 [3]^	0/12 (0%)	0/13 (0%)	-	-	-
TEAE zakończone zgonem						
	C1 1205-01 [3]^	0/12 (0%)	0/13 (0%)	-	-	-

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczyńioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczyńioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Badanie, ref.	Grupa badana Konestat alfa 50 j./kg.m.c. n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH/NNT [95% CI]^
	C1 1310 [5], [11], [12]	0/56 (0%)\$	0/18 (0%)\$\$	-	-	-
Poszczególne TEAE występujące do 90 po podaniu przypisanych terapii						
Infekcje i zakażenia pasożytnicze ogółem						
	C1 1205-01 [3]^	2/12 (17%)	1/29 (3%)	4,83 [0,67; 34,68]	>0,05	-
Zapalenie pęcherza						
	C1 1205-01 [3]^	0/12 (0%)	1/29 (3%)	Peto OR=0,24 [0,003; 18,06]	>0,05	-
Infekcja grzybicza						
	C1 1205-01 [3]^	0/12 (0%)	1/29 (3%)	Peto OR=0,24 [0,003; 18,06]	>0,05	-
Zapalenie zatok						
	C1 1205-01 [3]^	0/12 (0%)	0/29 (0%)	-	-	-
Ropień zęba						
	C1 1205-01 [3]^	1/12 (8%)	0/29 (0%)	Peto OR=30,47 [0,41; 2262,75]	>0,05	-
Infekcja dróg moczowych						
	C1 1205-01 [3]^	1/12 (8%)	0/29 (0%)	Peto OR=30,47 [0,41; 2262,75]	>0,05	-
Wirus opryszczki [Herpes simplex]	C1 1205-01 [3]^	0/12 (0%)	0/29 (0%)	-	-	-
Zapalenie migdałków	C1 1205-01 [3]^	0/12 (0%)	0/29 (0%)	-	-	-
Zaburzenia ze strony układu nerwowego ogółem						
	C1 1205-01 [3]^	0/12 (0%)	4/29 (14%)	Peto OR=0,22 [0,02; 2,04]	>0,05	-
Ból głowy						

Punkt końcowy	Badanie, ref.	Grupa badana Konestat alfa 50 j./kg.m.c. n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH/NNT [95% CI]^
	C1 1205-01 [3]#	0/12 (0%)	4/29 (14%)	Peto OR=0,22 [0,02; 2,04]	>0,05	-
Zawroty głowy						
	C1 1205-01 [3]#	0/12 (0%)	0/29 (0%)	-	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem						
	C1 1205-01 [3]#	2/12 (17%)	1/29 (3%)	4,83 [0,67; 34,68]	>0,05	-
Rumień						
	C1 1205-01 [3]#	1/12 (8%)	0/29 (0%)	Peto OR=30,47 [0,41; 2262,75]	>0,05	-
Świąd						
	C1 1205-01 [3]#	1/12 (8%)	0/29 (0%)	Peto OR=30,47 [0,41; 2262,75]	>0,05	-
Wysypka rumieniowata						
	C1 1205-01 [3]#	0/12 (0%)	1/29 (3%)	Peto OR=0,24 [0,003; 18,06]	>0,05	-
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem						
	C1 1205-01 [3]#	0/12 (0%)	4/29 (14%)	Peto OR=0,22 [0,02; 2,04]	>0,05	-
Zapalenie okrężnicy						
	C1 1205-01 [3]#	0/12 (0%)	0/29 (0%)	-	-	-
Wymioty						
	C1 1205-01 [3]#	0/12 (0%)	0/29 (0%)	-	-	-
Biegunka	C1 1205-01 [3]#	0/12 (0%)	0/29 (0%)	-	-	-
Ból brzucha	C1 1205-01 [3]#	0/12 (0%)	2/29 (7%)	Peto OR=0,23 [0,01; 5,13]	>0,05	-
Ból górnej części brzucha	C1 1205-01 [3]#	0/12 (0%)	1/29 (6%)	Peto OR=0,24	>0,05	-

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Badanie, ref.	Grupa badana Konestat alfa 50 j./kg.m.c. n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH/NNT [95% CI]^
				[0,003; 18,06]		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
	C1 1205-01 [3]^	1/12 (6%)	2/29 (13%)	1,21 [0,16; 8,32]	>0,05	-
Opuchlizna w miejscu podania						
	C1 1205-01 [3]^	0/12 (0%)	1/29 (3%)	Peto OR=0,24 [0,003; 18,06]	>0,05	-
Przekrwienie błony śluzowej						
	C1 1205-01 [3]^	0/12 (0%)	1/29 (3%)	Peto OR=0,24 [0,003; 18,06]	>0,05	-
Ból	C1 1205-01 [3]^	0/12 (0%)	2/29 (7%)	Peto OR=0,23 [0,01; 5,13]	>0,05	-
Pogorszenie stanu	C1 1205-01 [3]^	0/12 (0%)	0/29 (0%)	-	-	-
Gorączka	C1 1205-01 [3]^	0/12 (0%)	1/29 (3%)	Peto OR=0,24 [0,003; 18,06]	>0,05	-
Nieprawidłowości w wynikach badań ogółem						
	C1 1205-01 [3]^	1/12 (8%)	1/29 (3%)	2,42 [0,26; 21,76]	>0,05	-
Zwiększony poziom białka c-reaktywnego						
	C1 1205-01 [3]^	1/12 (8%)	0/29 (0%)	Peto OR=30,47 [0,41; 2262,75]	>0,05	-
Podwyższony hematokryt						
	C1 1205-01 [3]^	0/12 (0%)	0/29 (0%)	-	-	-
Podwyższony poziom hemoglobiny						
	C1 1205-01 [3]^	0/12 (0%)	0/29 (0%)	-	-	-
Badanie prostaty	C1 1205-01 [3]^	0/12 (0%)	1/29 (3%)	Peto OR=0,24 [0,003; 18,06]	>0,05	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem						

Punkt końcowy	Badanie, ref.	Grupa badana Konestat alfa 50 j./kg.m.c. n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH/NNT [95% CI]^
	C1 1205-01 [3]#	1/12 (8%)	2/29 (7%)	1,21 [0,16; 8,32]	>0,05	-
Ból pleców						
	C1 1205-01 [3]#	1/12 (8%)	0/29 (0%)	Peto OR=30,47 [0,41; 2262,75]	>0,05	-
Ból mięśni (mialgia)						
	C1 1205-01 [3]#	0/12 (0%)	0/29 (0%)	-	-	-
Ból kończyn	C1 1205-01 [3]#	0/12 (0%)	1/29 (3%)	Peto OR=0,24 [0,003; 18,06]	>0,05	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpierśia ogółem						
	C1 1205-01 [3]#	0/12 (0%)	2/29 (7%)	Peto OR=0,23 [0,01; 5,13]	>0,05	-
Przekrwienie błony śluzowej nosa						
	C1 1205-01 [3]#	0/12 (0%)	0/29 (0%)	-	-	-
Zapalenie gardła						
	C1 1205-01 [3]#	0/12 (0%)	0/29 (0%)	-	-	-
Podrażnienie gardła						
	C1 1205-01 [3]#	0/12 (0%)	1/29 (3%)	Peto OR=0,24 [0,003; 18,06]	>0,05	-
Krwawienie z nosa	C1 1205-01 [3]#	0/12 (0%)	1/29 (3%)	Peto OR=0,24 [0,003; 18,06]	>0,05	-
Zaburzenia psychiatryczne ogółem						
	C1 1205-01 [3]#	0/12 (0%)	1/29 (3%)	Peto OR=0,24 [0,003; 18,06]	>0,05	-
Bezsenność						
	C1 1205-01 [3]#	0/12 (0%)	1/29 (3%)	Peto OR=0,24 [0,003; 18,06]	>0,05	-

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Badanie, ref.	Grupa badana Konestat alfa 50 j./kg.m.c. n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH/NNT [95% CI]^
Zaburzenia ze strony nerek i układu moczowego ogółem						
	C1 1205-01 [3]^#	0/12 (0%)	1/29 (3%)	Peto OR=0,24 [0,003; 18,06]	>0,05	-
Ostra niewydolność nerek						
	C1 1205-01 [3]^#	0/12 (0%)	0/29 (0%)	-	-	-
Kamień moczowodu	C1 1205-01 [3]^#	0/12 (0%)	1/29 (3%)	Peto OR=0,24 [0,003; 18,06]	>0,05	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem	C1 1205-01 [3]^#	0/12 (0%)	0/29 (0%)	-	-	-
Zaburzenia menstruacji	C1 1205-01 [3]^#	0/12 (0%)	0/29 (0%)	-	-	-
Obrzęk moszny	C1 1205-01 [3]^#	0/12 (0%)	0/29 (0%)	-	-	-
Wady wrodzone, rodzinne i zaburzenia genetyczne ogółem	C1 1205-01 [3]^#	0/12 (0%)	1/29 (3%)	Peto OR=0,24 [0,003; 18,06]	>0,05	-
HAE[§]	C1 1205-01 [3]^#	0/12 (0%)	1/29 (3%)	Peto OR=0,24 [0,003; 18,06]	>0,05	-
Zaburzenia wątroby i woreczka żółciowego ogółem	C1 1205-01 [3]^#	0/12 (0%)	1/29 (3%)	Peto OR=0,24 [0,003; 18,06]	>0,05	-
Kolka żółciowa	C1 1205-01 [3]^#	0/12 (0%)	1/29 (3%)	Peto OR=0,24 [0,003; 18,06]	>0,05	-
Zabiegi i procedury medyczne ogółem	C1 1205-01 [3]^#	0/12 (0%)	1/29 (3%)	Peto OR=0,24 [0,003; 18,06]	>0,05	-
Usunięcie kamienia dróg moczowych	C1 1205-01 [3]^#	0/12 (0%)	1/29 (3%)	Peto OR=0,24 [0,003; 18,06]	>0,05	-
Zaburzenia naczyniowe ogółem	C1 1205-01 [3]^#	0/12 (0%)	1/29 (3%)	Peto OR=0,24 [0,003; 18,06]	>0,05	-
Niedociśnienie	C1 1205-01 [3]^#	0/12 (0%)	1/29 (3%)	Peto OR=0,24 [0,003; 18,06]	>0,05	-
Poszczególne TEAE występujące do 72 godzin po zastosowaniu ocenianych terapii						
Przekrwienie zatok	C1 1310 [5]	0/56 (0%) [§]	1/18 (6%) ^{§§}	Peto OR=0,02 [0,0002; 1,58]	>0,05	-
Kichanie	C1 1310 [5]	1/56 (2%) [§]	0/18 (0%) ^{§§}	Peto OR=3,75 [0,04; 361,29]	>0,05	-

Punkt końcowy	Badanie, ref.	Grupa badana Konestat alfa 50 j./kg.m.c. n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH/NNT [95% CI]^
Naczynioruchowy nieżyt nosa	C1 1310 [5]	0/56 (0%)\$	1/18 (6%)\$\$	Peto OR=0,02 [0,0002; 1,58]	>0,05	-
Biegunka	C1 1310 [5]	0/56 (0%)\$	1/18 (6%)\$\$	Peto OR=0,02 [0,0002; 1,58]	>0,05	-
Niestrawność	C1 1310 [5]	0/56 (0%)\$	1/18 (6%)\$\$	Peto OR=0,02 [0,0002; 1,58]	>0,05	-
Ból głowy związany z procedurą	C1 1310 [5]	1/56 (2%)\$	0/18 (0%)\$\$	Peto OR=3,75 [0,04; 361,29]	>0,05	-
Zwiększone stężenie D-dimeru fibryny	C1 1310 [5]	1/56 (2%)\$	0/18 (0%)\$\$	Peto OR=3,75 [0,04; 361,29]	>0,05	-
Ból pleców	C1 1310 [5]	1/56 (2%)\$	0/18 (0%)\$\$	Peto OR=3,75 [0,04; 361,29]	>0,05	-
Tłuszczak	C1 1310 [5]	1/56 (2%)\$	0/18 (0%)\$\$	Peto OR=3,75 [0,04; 361,29]	>0,05	-
Uczucie pieczenia skóry	C1 1310 [5]	1/56 (2%)\$	0/18 (0%)\$\$	Peto OR=3,75 [0,04; 361,29]	>0,05	-

^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej. Okres obserwacji: 90 dni dla badania C1 1205-01. #w grupie placebo uwzględniono wyniki badań C1 1205-01 i C1 1304-01; \$u jednego pacjenta wystąpił atak dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego – nowy i w nowej lokalizacji; *Uwzględniono również pacjentów, którzy otrzymali konestat alfa w ramach fazy podwójnie zaślepionej i/lub otwartej jako leczenie ratunkowe; \$\$pacjenci leczeni jedynie placebo.

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

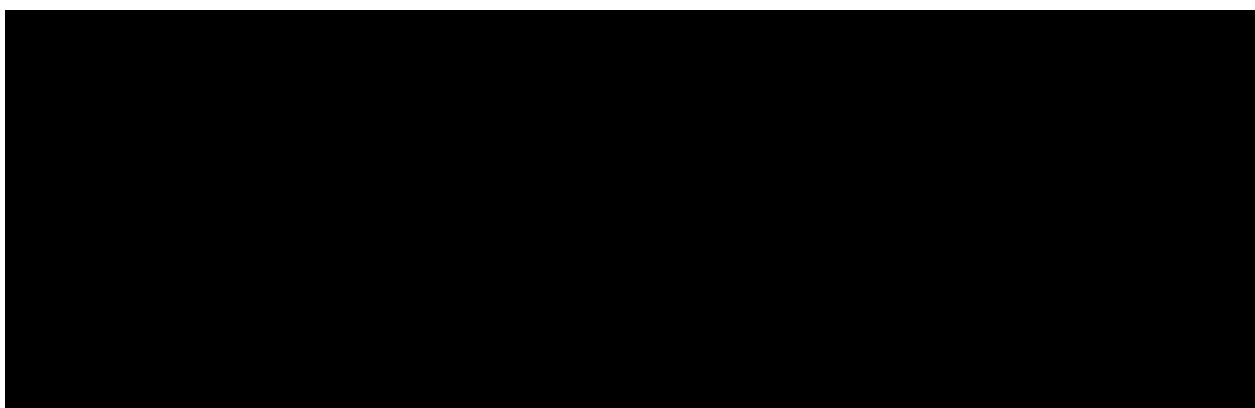
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) w okresie obserwacji wynoszącym do 90 i do 97 dni;
- TEAE w okresie obserwacji wynoszącym do 72 godzin od podania leku;
- zdarzeń niepożądanych z wykluczeniem ciężkich zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni oraz do 72 godzin od podania leku;
- działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;
- działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym do 72 godzin od podania leku;
- poważnych TEAE w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;
- ciężkich TEAE w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;
- ciężkich TEAE, w okresie obserwacji wynoszącym do 72 godzin od podania leku;
- infekcji i zakażeń pasożytniczych ogółem, w tym: zapalenia pęcherza, infekcji grzybiczych, ropnia zęba, infekcji dróg moczowych w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;
- zaburzeń ze strony układu nerwowego ogółem, w tym: bólu głowy, w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;
- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej ogółem, w tym: rumienia, świądu, wysypki rumieniowatej, w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem, w tym: wymiotów, bólu brzucha, bólu górnej części brzucha, w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, w tym: opuchlizny w miejscu podania, przekrwienia błony śluzowej, bólu, gorączki w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;
- nieprawidłowości w wynikach badań ogółem, w tym: zwiększonego poziomu białka c-reaktywnego, nieprawidłowości w badaniu prostaty, w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;
- zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem, w tym: bólu pleców, bólu mięśni, bólu kończyn w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;
- zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, w tym: podrażnienia gardła, krwawienia z nosa, w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;
- zaburzeń psychiatrycznych ogółem, w tym: bezsenności w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;
- zaburzeń ze strony nerek i układu moczowego ogółem, w tym: kamienia moczowodu w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;
- wad wrodzonych, rozdzinnych i zaburzeń genetycznych ogółem, w tym HAE, w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;

- zaburzeń wątroby i woreczka żółciowego ogółem, w tym: kolki żółciowej w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;
- zabiegów i procedur medycznych ogółem, w tym usunięcia kamienia dróg moczowych w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;
- zaburzeń naczyniowych ogółem, w tym niedociśnienia w okresie obserwacji wynoszącym do 90 dni;
- przekrwienia zatok, kichania, naczynioruchowego nieżytu nosa, biegunki, niestrawności, bólu głowy związanego z procedurą, zwiększonego stężenia D-dimeru fibryny, bólu pleców, tłuszczaka, uczucia pieczenia skóry w okresie obserwacji wynoszącym do 72 godzin od podania leku.

W żadnej z analizowanych grup nie odnotowano przypadków:

- poważnych TEAE (z wykluczeniem ataku obrzęku);
 - TEAE prowadzących do trwałego przerwania terapii;
 - TEAE zakończonych zgonem;
 - zapalenia zatok;
 - wirusa opryszczki [*Herpes simplex*];
 - zapalenia migdałków;
 - zawrotów głowy;
 - zapalenia okrzężnicy;
 - biegunki;
 - pogorszenia stanu;
 - podwyższonego hematokrytu;
 - podwyższonego poziomu hemoglobiny;
 - przekrwienia błony śluzowej nosa;
 - zapalenia gardła;
 - ostrej niewydolności nerek;
 - zaburzeń ze strony układu rozrodczego, w tym menstruacji i obrzęku moszny;
- w okresie obserwacji wynoszącym 90 dni.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W badaniu C1 1205-01 nie odnotowano istotnych klinicznie zmian parametrów badań hematologicznych, biochemicznych, koagulologicznych, badań moczu (zarówno pomiędzy grupą badaną a kontrolną jak i dla obu grup, względem wartości wyjściowych) czy badań fizykalnych i parametrów życiowych. U żadnego pacjenta nie stwierdzono przeciwciała anti-pdC1INH lub anti-C1INH w klasie IgM i IgA, zarówno przed jak i po leczeniu. U wszystkich pacjentów, za wyjątkiem jednego w grupie stosującej konestat alfa 50 j/kg, poziom przeciwciał przeciwko białku mleka króliczego był poniżej poziomu odcięcia testu [REDACTED] [3].

Również w badaniu C1 1310 nie odnotowano żadnych klinicznie istotnych zmian od punktu początkowego do jakiegokolwiek punktu czasowego po zakończeniu badania w zakresie mediany dla parametrów hematologicznych, biochemicznych, koagulologicznych, badania moczu lub parametrów życiowych, a ponadto żadnych klinicznie istotnych nieprawidłowości w wynikach EKG. U pacjentów nie rozwinęły się neutralizujące przeciwciała przeciwko C1INH i nie zgłoszono żadnych zdarzeń anafilaktycznych. Potwierdzone przeciwciała IgM anti-rhC1INH wykryto u 1 pacjenta otrzymującego placebo. Potwierdzone nieoczyszczone przeciwciała przeciw gospodarzowi wykryto u 8 pacjentów leczonych rhC1INH i 3 pacjentów leczonych tylko placebo. We wszystkich przypadkach odpowiedzi immunogenne były przejściowe i sporadyczne, a badanie lekarskie potwierdziły brak związku czasowego między obecnością przeciwciał a zdarzeniami niepożądanymi. Co ważne, u żadnego pacjenta nie zgłoszono zdarzeń zakrzepowych. W przypadku trwającego ataku HAE, średnie stężenia D-dimerów były podwyższone na początku badania i 2 godziny po podaniu w 2 grupach leczenia; do 7 dnia wartości te spadły w obu grupach [5], [6].

Dodatkowe analizy dotyczące bezpieczeństwa przeprowadzone w ramach badania C1-1310

W publikacji Reshef i wsp. 2015/2014 [7], [8] przedstawiono dodatkową analizę ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowych/zakrzepowo-zatorowych (ang. *thrombotic/thromboembolic events*; TEE) jak również ocenę wpływu stężenia D-dimerów na ryzyko wystąpienia tego typu zdarzeń na podstawie wyników badania C1 1310.

Monitorowanie TEE i ocenę ryzyka zakrzepicy żył głębokich (ang. *deep vein thrombosis*; DVT) zgodnie z regułą przewidywania Wellsa i poziom produktów degradacji fibryny (D-dimerów w osoczu) oceniano przed podaniem badanego leku (wartość wyjściowa), 2 godziny i 7 dni po leczeniu.

Stężenia D-dimerów w osoczu były podwyższone u 80% pacjentów (mediana [25-75 percentyl]: 2149 [480–5105] $\mu\text{g/l}$; norma ≤ 250 $\mu\text{g/l}$) i były wyższe u pacjentów z napadami podśluzówkowymi (brzusznymi, ustno-gardłowymi – krtaniowymi) (3095 [890–10000] $\mu\text{g/l}$; n=29) w porównaniu z napadami podskórnymi (obwodowymi, twarzowymi) (960 [450–4060] $\mu\text{g/l}$; n=35). Mediany poziomów D-dimerów w osoczu były porównywalne we wszystkich grupach na początku badania (1874 [475–4568] $\mu\text{g/l}$ grupa konestatu alfa; 2259 [586–7533] $\mu\text{g/l}$ grupa placebo) i 2 godziny po infuzji (2389 [760–4974] $\mu\text{g/l}$ dla konestatu alfa; 2550 [310–8410] $\mu\text{g/l}$ placebo); mediana stężenia D-dimerów w osoczu zmniejszyła się do 7. dnia w obu grupach (425 [232–3240] $\mu\text{g/l}$ konestat alfa; 418 [246–2318] $\mu\text{g/l}$ soli placebo). Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka DVT ani żadnego TEE zarówno u pacjentów leczonych konestatem alfa jak i placebo. Podwyższenie poziomu D-dimerów w osoczu było związane z ostrym atakiem HAE, szczególnie z zajęciem podśluzówkowym. Jednakże terapia konestatem alfa nie wiązała się z incydentami zakrzepowymi [7], [8].

W publikacji Relan i wsp. 2012 [4] przeprowadzono ocenę wpływu konestatu alfa na krzepnięcie i fibrynolizę u objawowych pacjentów z HAE. Poziomy różnych parametrów krzepnięcia i fibrynolizy oznaczano przed i po podaniu konestatu alfa w dwóch badaniach RCT C1-1205-01 i C1 1304-01, w których pacjenci otrzymywali placebo lub konestat alfa w dawce 50 lub 100 j/kg w przypadku ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego. Ogółem w analizie uwzględniono 25 chorych:

- 7 leczonych placebo,
- 9 leczonych konestatem alfa w dawce 50 j/kg,
- 9 leczonych konestatem alfa w dawce 100 j/kg.

Przed leczeniem konestatem alfa większość pacjentów miała niski lub normalny czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) i podwyższony poziom fragmentu protrombiny 1 + 2, kompleksów trombina-antytrombina, D-dimerów i kompleksów plazmina-antyplazmina, z których wszystkie wskazują na aktywację zarówno koagulacji, jak i fibrynolizy. Podanie konestatu alfa w dawkach 50-100 j./kg nie wpłynęło na te parametry, z wyjątkiem zależnego od dawki wydłużenia aPTT, co potwierdza, że konestat alfa jest inhibitorem układu kontaktowego i że poziomy F1 + 2 uległy obniżeniu. U pacjentów z HAE cierpiących na ostry napad obrzęku naczynioruchowego

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



aktywowane są układy krzepnięcia i fibrynolizy. Leczenie analizowaną interwencją w dawce 50 lub 100 j./kg nie miało wpływu na parametry odzwierciedlające aktywację tych układów, z wyjątkiem istotnego wpływu na aPTT, który prawdopodobnie odzwierciedla farmakodynamiczny wpływ konestatu alfa oraz zmniejszenie stężenia w osoczu fragmentu aktywacji protrombiny F1 + 2.

5.4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KONCENTRATU INHIBITORA C1 ESTERAZY WZGLĘDEM PLACEBO W LECZENIU OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano dwa badania z randomizacją, bezpośrednio porównujące zastosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo w leczeniu napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym:

- tj. badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [51]–[53], [60];
- badanie Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]–[55].

Z uwagi na to, że wartość dowodowa danych z rejestrów badań klinicznych i abstraktów konferencyjnych jest z definicji niższa, oba wspomniane badania opisano jedynie na podstawie publikacji pełnotekstowych.

W badaniu I.M.P.A.C.T.1 [51]–[53], [60] porównywano efekty działania koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 10 j./kg masy ciała lub 20 j./kg masy ciała względem placebo, przy czym w niniejszej Analizie klinicznej rozpatrywano jedynie dawkę 20 j./kg masy ciała, zgodną z rekomendowanym dawkowaniem w ChPL Berinert [334] dla leczenia ostrych ataków obrzęku. Leczeniu u każdego pacjenta poddawany był pojedynczy atak obrzęku naczynioruchowego zlokalizowany w obrębie brzucha (ale nie skóry) lub twarzy (ale nie krtani) [51].

Z kolei w badaniu Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]–[55] stosowano koncentrat inhibitora C1 esterazy w dawce 25 j./kg masy ciała (a więc nieznacznie wyższej niż zalecana w ChPL Berinert [334]) w porównaniu z placebo. Leczeniu podawano nawet kilka ataków u jednego pacjenta (łącznie u 11 chorych z grupy badanej i 12 z grupy placebo, którzy ukończyli badanie leczono 70 ataków) [54].

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniach RCT dla inhibitora C1 esterazy włączonych do niniejszej analizy klinicznej.

Tabela 20. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [51]–[53], [60] i w badaniu Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]–[55].

Punkt końcowy	I.M.P.A.C.T.1 [51]–[53], [60] (populacja ogólna)	Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]–[55] (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	+	-

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	I.M.P.A.C.T.1 [51]-[53], [60] (populacja ogólna)	Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]-[55] (populacja ogólna)
(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 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		
Zdarzenia 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 [51]-[53], [60] 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 krtaniowego 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 [51].

W badaniu Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]–[55] 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 [54]–[55].

W publikacji Waytes i wsp. [54] zawarto opis 2 badań RCT porównujących 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, opisanego również w publikacji Kunschak i wsp. 1998 [54].

Ponieważ zidentyfikowano 2 badania z randomizacją (badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [51]–[53], [60] oraz badanie Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]–[55]) 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,
- liczby leczonych ataków w przeliczeniu na pacjenta,
- okresu obserwacji,
- charakterystyki populacji pacjentów w zakresie m.in. umiejscowienia obrzęków (szczegóły, patrz Aneks do niniejszego opracowania, rozdz. 14.4.1).

5.4.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ KONCENTRATU INHIBITORA C1 ESTERAZY W LECZENIU OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO PLACEBO

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 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 [51].

Tabela 21. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo – odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia [51],

Punkt końcowy	Badanie Ref.	Grupa badana C1-INH 20 j./kg n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	RR [95% CI]^	Wartość p	NNT [95% CI]^
Odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia	I.M.P.A.C.T 1 [analiza ITT] [51]	2/43 (4,7%)	13/42 (31,0%)	0,15 [0,04; 0,54]	0,0014* <0,05^	4 [3; 10]

Okres obserwacji: 2–4 godziny; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji; *wartości przepisano z publikacji referencyjnych (jednostronny test Fishera) [51].

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.

Konieczność zastosowania terapii ratunkowej

W badaniu klinicznym o akronimie I.M.P.A.C.T.1 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 [51].

Tabela 22. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo – konieczność zastosowania terapii ratunkowej [51].

Punkt końcowy	Badanie, Ref.	Grupa badana C1-INH 20 j./kg n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Konieczność zastosowania terapii ratunkowej	I.M.P.A.C.T 1 [analiza ITT] [51]	8/43 (18,6%)	24/42 (57,1%)	0,33 [0,16; 0,62]	<0,05[^]	3 [2; 6]

Okres obserwacji: 4 godziny; [^] wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie 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** konieczności zastosowania terapii ratunkowej o 67% po 4 godzinach obserwacji; 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.

Liczba epizodów wymiotów

Tabela 23. Skuteczność kliniczna (ciągle punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo –liczba epizodów wymiotów [51].

Punkt końcowy	Badanie, Ref.	Grupa badana C1-INH 20 j./kg	Grupa kontrolna placebo	WMD [95% CI] [^]	Wartość p
Liczba epizodów wymiotów; średnia $\pm$ SD	I.M.P.A.C.T 1 [analiza ITT] [51]	0,1 $\pm$ 0,41 (N=43)	0,8 $\pm$ 2,59 (N=42)	-0,7 [-1,48; 0,08]	<0,05[^] 0,0329*
Liczba epizodów wymiotów; mediana [zakres]		0 ([0-2] (N=43))	0 [0-16] (N=42)	-	0,0329*

Okres obserwacji: 4 godziny; [^]wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji; *wartości podane w z publikacji referencyjnej, obliczone test Wilcozona.

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.

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku

Tabela 24. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo – czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy ataków obrzęku [51], [53].

Punkt końcowy	Badanie, Ref.	Grupa badana C1-INH 20 j./kg		Grupa kontrolna placebo		WMD [95% CI]^	Wartość p
		Mediana [95% CI]	Średnia ± SD	Mediana [95% CI]	Średnia ± SD		
Czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku [godziny]	I.M.P.A. C.T 1 [analiza ITT] [51], [53]	0,50 [0,17; 24,00]; N=43	3,89 ±8,202, N=43	1,50 [0,20; 24,00]; N=42	10,27 ±11,481, N=42	-6,38 [-10,61; -2,15]	0,0025* <0,05^

Okres obserwacji 24 godziny. ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji; *wartości przepisano z publikacji referencyjnych (jednostronny test Wilcozona dla par związanych).

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.

Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli rozpoczęcia poprawy objawów obrzęku godzinę po rozpoczęciu terapii wynosił >75% w grupie leczonej koncentratem inhibitora C1 esterazy w dawce 20 j./kg masy ciała w porównaniu z około 40% w grupie placebo [51].

Tabela 25. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo – czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy ataków obrzęku; analiza w podgrupach [51], [53].

Punkt końcowy	Subpopulacja	Badanie, Ref.	Grupa badana C1-INH 20 j./kg		Grupa kontrolna placebo		WMD [95% CI]^	Wartość p
			Mediana [95% CI]	Średnia ± SD	Mediana [95% CI]	Średnia ± SD		
Czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku [godziny]	Atak w obrębie brzucha	I.M.P.A. C.T 1 [analiza ITT] [51], [53]	0,50 [0,17; 24,00], N=34	3,37 ± 7,659, N=34	1,25 [0,20; 24,00], N=33	8,59 ± 11,083, N=33	-5,22 [-9,77; -0,67]	<0,05^
	Atak w obrębie twarzy		0,92 [0,25; 24,00], N=9	5,89 ± 10,274, N=9	24,00 [0,25; 24,00], N=8	15,47 ± 11,802, N=8	-9,58 [-20,07; 0,91]	>0,05^
	Atak o umiarkowany nasileniu		0,78 [0,17; 24,00], N=27	4,95 ± 9,259, N=27	1,33 [0,25; 24,00], N=26	8,92 [11,204], N=26	-3,97 [-9,49; 1,55]	>0,05^
	Atak o poważnym nasileniu		0,50 [0,17; 24,00], N=16	2,11 ± 5,862, N=16	13,50 [0,20; 24,00], N=16	12,44 ± 11,953, N=16	-10,33 [-16,85; -3,81]	<0,05^

Punkt końcowy	Subpopulacja	Badanie, Ref.	Grupa badana C1-INH 20 j./kg		Grupa kontrolna placebo		WMD [95% CI]^	Wartość p
			Mediana [95% CI]	Średnia ± SD	Mediana [95% CI]	Średnia ± SD		
	iu							

Okres obserwacji 24 godziny. ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji;

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, w subpopulacji pacjentów z:

- atakiem w obrębie brzucha;
- atakiem o poważnym nasileniu.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 20 j./kg masy ciała w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie** mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w okresie obserwacji wynoszącym 24 godziny, w subpopulacji pacjentów z:

- atakiem w obrębie twarzy;
- atakiem o umiarkowanym nasileniu.

Niemniej jednak zaobserwowano trend na korzyść **koncentratu inhibitora C1 esterazy**.

Czas do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku

Tabela 26. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo – czas do całkowitej poprawy wszystkich objawów obrzęku [51].

Punkt końcowy	Badanie, Ref.	Grupa badana C1-INH 20 j./kg		Grupa kontrolna placebo		WMD [95% CI]^	Wartość p
		Mediana [95% CI]	Średnia ± SD	Mediana [95% CI]	Średnia ± SD		
Czas do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku [godziny]	I.M.P.A.C.T 1 [analiza ITT] [51]	4,92 [0,47; 1486,17]; N=43	81,84 ±314,347, N=43	7,79 [0,33; 1486,17]; N=42	125,08 ±382,815, N=42	-43,24 [-192,00; 105,52]	0,0237* >0,05^

Okres obserwacji 24 godziny. ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji; **wyniki podane w publikacjach referencyjnych (jednostronny test Wilcozona dla par wiązanych).

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 całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku w okresie obserwacji wynoszącym 24 godziny.

Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku

W badaniu klinicznym Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]–[55] 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 [54].

Tabela 27. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esteraazy względem placebo – czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku [54].

Punkt końcowy		Badanie Ref.	Grupa badana C1-INH 25 j./kg		Grupa kontrolna; placebo		WMD [95% CI]^	Wartość p
			Mediana [IQR]	Średnia ± SD	Mediana [IQR]	Średnia ± SD		
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku [godziny]	ITT	Kunschak [54]	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]	<0,05^

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. ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji. *wyniki podane w publikacjach referencyjnych (test U) [54].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **koncentratu inhibitora C1 esteraazy 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 oraz w populacji PP w analizowanym okresie obserwacji.

Czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku

W badaniu klinicznym [54]–[55] 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 [54].

Tabela 28. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esteraazy względem placebo – czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku [54].

Punkt końcowy		Badanie , Ref.	Grupa badana C1-INH 25 j./kg		Grupa kontrolna; placebo		WMD [95% CI]*	Wartość p
			Mediana [IQR]	Średnia ± SD	Mediana [IQR]	Średnia ± SD		
Czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku	ITT	Kunschak [54]	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		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]	0,05^

Punkt końcowy	Badanie / Ref.	Grupa badana C1-INH 25 j./kg		Grupa kontrolna; placebo		WMD [95% CI]*	Wartość p
		Mediana [IQR]	Średnia ± SD	Mediana [IQR]	Średnia ± SD		
[godziny]							

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) [54]. 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 PPw analizowanym okresie obserwacji.

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 w analizowanym okresie obserwacji.

Odpowiedź na leczenie (zmniejszenie nasilenia objawów ataku obrzęku)

Tabela 29. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo – odpowiedź na leczenie [55].

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Grupa badana C1-INH 25 j./kg N=11 a/A (%)***	Grupa kontrolna, placebo N=11 a/A (%)***	RB [95% CI]^	Wartość p	NNT [95% CI]^
Odpowiedź na leczenie; zmniejszenie nasilenia objawów ataku obrzęku	Wayets [55] [analiza PP]	30 minut	38/55 (69%)	1/49 (2%)	33,85 [6,40; 192,37]	0,0004** <0,05^	2 [2; 2]
		240 minut	52/55 (95%)	6/49 (12%)	7,72 [3,89; 16,52]	<0,0000 1** <0,05^	2 [2; 2]

^obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **wyniki podane w publikacjach referencyjnych [55]. ***liczba ataków (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; 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 na 2, w analizowanym okresie obserwacji;

- o 240 minutach obserwacji od rozpoczęcia infuzji leku ($p < 0,00001$); parametr NNT wyniósł 2, co oznacza, że podanie koncentratu inhibitora C1 esteraazy zamiast placebo spowoduje zmniejszenie nasilenia objawów ataku obrzęku w odniesieniu do 1 ataku na 2, w analizowanym okresie obserwacji.

Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku

W badaniu klinicznym [54]–[55] oceniano również czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku (we wszystkich lokalizacjach) od momentu zastosowania leczenia [55].

Tabela 30. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esteraazy względem placebo – czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku [55].

Punkt końcowy	Badanie Ref.	Grupa badana, C1-INH 25 j./kg Średnia $\pm$ SD [^]	Grupa kontrolna, placebo Średnia $\pm$ SD [^]	WMD [95% CI] [*]	Wartość p
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku [minuty]	Wayest [55] [analiza PP]	55 $\pm$ 53,07 (N=11; A=55)	563 $\pm$ 238,80 (N=11; A=49)	-508,0 [-652,56; -363,44]	<0,05* <0,001**

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. **wartości podane w publikacji referencyjnej; [^]w publikacji [55] 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 esteraazy 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 we wszystkich lokalizacjach ogółem, w analizowanym okresie obserwacji.

W referencji [55] wykazano, że **stosowanie koncentratu inhibitora C1 esteraazy w dawce 25 j./kg w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym skróceniem** mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w obrębie:

- brzucha;
- twarzy,
- kończyn;
- pierwszych trzech lokalizacji;

w analizowanym okresie obserwacji.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną z zakresie mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania ataków obrzęku zlokalizowanego w obrębie krtani (przy wyraźnym trendzie na korzyść inhibitora C1-esteraazy), co zapewne wynikało z niewielkich liczebności tej subpopulacji chorych [55].

Konieczność stosowania terapii ratunkowej

Spośród ogółem 57 infuzji placebo, 49 (86%) wymagało zastosowania terapii ratunkowej, czyli podania koncentratu inhibitora C1-esterazy w sposób niezaślepiiony. Z kolei w grupie badanej, leczonej koncentratem inhibitora C1-esterazy w sposób zaślepiiony, żaden z 60 ataków nie wymagał zastosowania terapii ratunkowej [54].

DODATKOWE ANALIZY

W badaniu klinicznym o akronimie I.M.P.A.C.T.1, w publikacji Bernstein i wsp. 2011 [52] 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 [52].

W publikacji Craig i w sp. 2013 [60] przeprowadzono analizę *post-hoc* wpływu czasu od rozpoczęcia terapii na jej skuteczność. W badaniu I.M.P.A.C.T.1 leczenie koncentratem inhibitora C1 esterazy w ciągu mniej niż 6 godzin po rozpoczęciu ataku skutkowało znacznie krótszym czasem do wystąpienia złagodzenia objawów ($HR=3,36$) i całkowitym ustąpieniem ($HR=4,30$) w porównaniu z placebo. Korzyść ze stosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy w porównaniu z placebo była zmniejszona, gdy podawano go po 6 lub więcej godzinach ($HR=1,18$ w przypadku czasu do wystąpienia złagodzenia objawów i $1,61$ w przypadku całkowitego ustąpienia).

5.4.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA KONCENTRATU INHIBITORA C1 ESTERAZY W LECZENIU OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO W BEZPOŚREDNIM PORÓWNIANIU DO PLACEBO

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa koncentratu inhibitora C1 esterazy przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowych do badania o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [51], [53].

Analiza profilu bezpieczeństwa dotyczyła oceny częstości występowania zdarzeń 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 [51].

W ramach 4 godzinnej obserwacji po zastosowaniu koncentratu inhibitora C1 esterazy **nie obserwowano wystąpienia jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych jak również zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia** [51]. Zdarzenia niepożądane zdefiniowano w oparciu o klasyfikację MedDRA (wersja 10.0). Wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo – badanie I.M.P.A.C.T.1 – do 4 godzin po podaniu leku (populacja bezpieczeństwa) [51], [53].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana C1-INH 20 j./kg, n/N (%)	Grupa kontrolna placebo, n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	[51], [53]	9/46 (19,6%)	18/41 (43,9%)	RR=0,45 [0,22; 0,86]	<0,05	NNT=5 [3; 21]
Działania niepożądane co najmniej możliwie związane z zastosowanym leczeniem	[51]	5/46 (10,9%)	8/41 (19,5%)	RR=0,56 [0,20; 1,50]	>0,05	-
Cieężkie zdarzenia niepożądane	[53]	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	NNT=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	-
Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy	[51]	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Ból głowy		0/46 (0%)	2/41 (4,9%)	Peto OR=0,12 [0,01; 1,91]	>0,05	-
Ból brzucha		2/46 (4,3%)	3/41 (7,3%)	RR=0,59 [0,12; 2,85]	>0,05	-
Nudności		3/46 (6,5%)	5/41 (12,2%)	RR=0,53 [0,15; 1,91]	>0,05	-
Skurcze mięśni		1/46 (2,2%)	2/41 (4,9%)	RR=0,45 [0,06; 3,30]	>0,05	-
Ból		1/46 (2,2%)	1/41 (2,4%)	RR=0,89 [0,09; 8,39]	>0,05	-
Biegunka		0/46 (0%)	4/41 (9,8%)	Peto OR=0,11 [0,02; 0,82]	>0,05	-
Wymioty		1/46 (2,2%)	3/41 (7,3%)	RR=0,30 [0,04; 1,99]	>0,05	-
Ból pleców		0/46 (0%)	1/41 (2,4%)	Peto OR=0,12	>0,05	-

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana C1-INH 20 j./kg, n/N (%)	Grupa kontrolna placebo, n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
				[0,002; 6,08]		
Zaburzenia smaku		2/46 (4,3%)	0/41 (0%)	Peto OR=6,78 [0,42; 110,63]	>0,05	-
Obrzęki obwodowe		1/46 (2,2%)	0/41 (0%)	Peto OR=6,63 [0,13; 336,21]	>0,05	-
Rozdęcie brzucha		0/46 (0%)	0/41 (0%)	-	-	-
Infekcja górnych dróg oddechowych		0/46 (0%)	0/41 (0%)	-	-	-
Obrzęk twarzy		0/46 (0%)	1/41 (2,4%)	Peto OR=0,12 [0,002; 6,08]	>0,05	-
Obrzęk ust		0/46 (0%)	1/41 (2,4%)	Peto OR=0,12 [0,002; 6,08]	>0,05	-

Okres obserwacji: 4 godziny. *wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

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:**
 - o jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 4 godziny; parametr NNT wyniósł 5 co oznacza, że podanie koncentratu inhibitora C1 esterazy 5 chorym zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi jakiekolwiek zdarzenie niepożądane w analizowanym okresie obserwacji,
 - o zaburzeń żołądkowo-jelitowych w okresie obserwacji wynoszącym 4 godziny; 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;
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:**
 - o działań niepożądanych co najmniej możliwie związanych z zastosowanym leczeniem;
 - o zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania, zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i tkanek przyległych, zaburzeń ze strony układu nerwowego [53],
 - o bólu głowy, bólu brzucha, nudności, skurczów mięśni, bólu, biegunki, wymiotów, bólu pleców, zaburzeń smaku, obrzęków obwodowych, obrzęku w obrębie twarzy lub obrzęku ust,

w okresie obserwacji wynoszącym 4 godziny.

W żadnej z analizowanych grup w badaniu I.M.P.A.C.T.1 nie zaobserwowano zgonu, dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, rozdęcia brzucha, infekcji górnych dróg oddechowych w okresie obserwacji wynoszącym 4 godziny. Pomiary parametrów życiowych nie wykazały żadnych niepokojących sygnałów. Nie zaobserwowano serokonwersji dla wirusa HIV, wirusa zapalenia wątroby lub ludzkiego wirusa B19 [51].

W badaniu Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]–[55] nie przeprowadzono szczegółowej oceny częstości występowania zdarzeń 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** [54].

W żadnej z grup nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z leczenia, a także nie raportowano żadnego przypadku zgonu w wyniku zastosowanego leczenia [54].

W publikacji Waytes i wsp. [55] nie przedstawiono szczegółowej analizy profilu bezpieczeństwa koncentratu inhibitora C1 esterazy. Podano jedynie informację, iż w badaniu nie odnotowano poważnych, krótkotrwałych zdarzeń niepożądanych, a także nie stwierdzono przypadków transmisji wirusów.

Tabela 32. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo (populacja bezpieczeństwa) [54].

Punkt końcowy	Dawka	Ref.	Grupa badana, C1-INH 25 j/kg N=11 n (%)	Grupa kontrolna, placebo N=12 n (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Jakiegokolwiek działania niepożądane	25 j./kg m.c.	[54]	4 (36,4%*)	1 (8,3%*)	4,36 [0,79; 27,01]	>0,05	-

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 jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 24 godziny.

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) [54].

5.5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IKATYBANTU WZGLĘDEM PLACEBO W LECZENIU OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano dwa badania randomizowane 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 [76]-[78];
- badanie o akronimie FAST-3 opisane w referencjach [79]-[83].

W niniejszym opracowaniu wyniki ww. badań przedstawiono jedynie w oparciu o publikacje pełnotekstowe oraz dołączone do nich materiały dodatkowe (suplementy, protokoły badania).

Odnalezione badania o akronimach FAST-1 [76]-[78] oraz FAST-3 [79]-[83] dotyczyły zastosowania ikatybantu w dawce 30 mg, a więc dawce zgodnej z rekomendowaną w ChPL Firazyr® [335], w analizowanym wskazaniu klinicznym.

Ponieważ zidentyfikowano 2 badania kliniczne (badanie o akronimie FAST-1 [76]-[78] oraz badanie o akronimie FAST-3 [79]-[83]) porównujące zastosowanie ikatybantu względem placebo w analizowanym wskazaniu, Autorzy niniejszego opracowania rozważyli możliwość przeprowadzenia metaanalizy wyników ww. badań. Analiza homogenności (szczegóły patrz Aneks rozdział 14.5.1) 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.

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

Tabela 33. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie FAST-1 [76]-[78], FAST-3 [79]-[83].

Punkt końcowy	Badanie o akronimie FAST-1 (populacja ogólna) [76]-[78]	Badanie o akronimie FAST-3 (populacja ogólna) [79]-[83]
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.	+ główny punkt końcowy badania	-

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Badanie o akronimie FAST-1 (populacja ogólna) [76]-[78]	Badanie o akronimie FAST-3 (populacja ogólna) [79]-[83]
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)		
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)	+	+
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)	+	+ główny punkt końcowy badania
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	-	+

Punkt końcowy	Badanie o akronimie FAST-1 (populacja ogólna) [76]-[78]	Badanie o akronimie FAST-3 (populacja ogólna) [79]-[83]
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 w stosunku do pomiaru początkowego)	-	+
Konieczność zastosowania kolejnej dawki leku (liczba zużytych fiolek leku na jeden atak)	+	-
Profil bezpieczeństwa		
Zdarzenia/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 zdarzenia/działania niepożądane sklasyfikowane według układu narządów i organów)	+	-
Zdarzenia/działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem występujące w okresie 16 dni obserwacji od podania leku (liczba zdarzeń niepożądanych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkie oraz poważne zdarzenia/działania niepożądane, a także zdarzenia/działania niepożądane sklasyfikowane według układu narządów i organów)	-	+

+ oceniano w badaniu; - nie oceniano w badaniu.

W badaniu o akronimie FAST-1 [76]-[78] 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 ikatybantu wyniosła 30 mg (we wstrzyknięciu podskórnym) [76]-[78].

W badaniu o akronimie FAST-3 [79]-[83] 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. W badaniu wyodrębniono ponadto populację pacjentów z atakami niekrtaniowymi, oraz subpopulację z łagodnymi lub umiarkowanymi atakami krtaniowymi. 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 [76]. W badaniu o akronimie FAST-3 zastosowana dawka ikatybantu wyniosła 30 mg (we wstrzyknięciu podskórnym) [79]-[83].

W obu badaniach pacjenci z poważnymi atakami krtaniowymi nie uczestniczyli w fazie RCT i otrzymywali ikatybant w otwartej fazie [76]-[78], [79]-[83].

5.5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ IKATYBANTU W LECZENIU OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO PLACEBO

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowych (wraz z załącznikami) do badania o akronimie FAST-1 [76]-[78] i badania o akronimie FAST-3 [79]-[83].

Czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta

Redukcja objawów ataku obrzęku o 30%

Tabela 34. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event) ikatybantu względem placebo; populacja ogólna badania o akronimie FAST-1 - czas do istotnej redukcji objawów obrzęku (o 20-30% w skali VAS) [76].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana, Ikatybant 30 mg N=27 Mediana [IQR]	Grupa kontrolna, placebo N=29 Mediana [IQR]	HR [95% CI]	Wartość p**
Czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta [godziny]	FAST-1 [analiza ITT] [76]	2,5 [1,1; 6,0]	4,6 [1,8; 10,2]	bd	0,14

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. W celu obliczenia HR godziny przeliczono na minuty. **wyniki podane w publikacjach referencyjnych (test logarytmiczny rang Wilcoxon).

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.

Przeprowadzono również dodatkowe analizy, z uwzględnieniem danych, które zostały ocenzone po 120 godzinach (koniec okresu obserwacji) dla pacjentów, którzy przyjmował leki ratunkowe przed wystąpieniem ustępowania objawów. Po oceniu analizie wykazała, że czas do ustąpienia objawów wyniósł 2,5 godziny w przypadku ikatybantu w porównaniu z 9,0 godzin w przypadku placebo ($p=0,02$) [77].

Redukcja objawów ataku obrzęku o 50%

W badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 [76]-[78] 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*. W badaniu klinicznym o akronimie FAST-3 [79] 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 [79]. Z powyższych względów (analiza *post hoc* w badaniu o akronimie FAST-1 [76]) 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 35. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event) ikatybantu względem placebo; - czas do redukcji objawów obrzęku o 50% [76]-[78] (analiza *post hoc*), [79].

Punkt końcowy	Badanie, Ref.	Grupa badana, Ikatyban 30 mg Mediana [IQR]/95% CI	Grupa kontrolna, placebo Mediana [IQR]/95% CI	HR [95% CI]	Wartość p^{**}
Czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta [godziny]	FAST-1 [76]-[78] [analiza ITT]^	2,5 [b.d.]; N=27	7,0 [b.d.]; N=29	bd	0,02
	FAST-3 [79]^	2,0 [1,5; 3,0]; N=46	18,5 [6,0; 25,0]; N=47	bd	<0,001

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 [76]-[78]/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 [79]. b.d. – brak danych; **wyniki podane w publikacjach referencyjnych (test logarytmiczny rang) [76]-[78] – analizowano medianę i przedział międzykwartylowy lub wartości przepisano z publikacji referencyjnej (test Peto-Peto Wilcoxon); [79] – 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 w obu badaniach.

Przeprowadzona w badaniu FAST-3 analiza wykazała, że **stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg w porównaniu do placebo wiąże się z istotnym statystycznie ($p<0,001$) skróceniem** mediany czasu do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta definiowanej jako 50% redukcja objawów ataku obrzęku, w subpopulacji chorych z atakami niekrtaniowymi (mediana [95% CI] dla ikatybantu 2,0 [1,5;3,0] godzin vs placebo 19,8 [6,1; 26,3]). Wykazano również tendencję na korzyść analizowanej interwencji w subpopulacji z atakami krtaniowymi (łagodnymi lub umiarkowanymi; mediana [95% CI] dla ikatybantu 2,5 [1,3;3,0] godzin vs placebo 3,2 [1,0; 4,0]) [79], [80].

Czas do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku

Tabela 36. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event) ikatybantu względem placebo; - czas do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku [79].

Punkt końcowy	Badanie, Ref.	Grupa badana, ikatybant 30 mg N=46 Mediana [95% CI]	Grupa kontrolna, placebo N=47 Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p^{**}
Czas do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku [godziny]	FAST-3 [79] [analiza ITT]	1,6 [1,3; 2,5]	16,5 [3,6; 23,8]	bd	<0,001

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. [79]. **wyniki podane w publikacjach referencyjnych (test Peto-Peto Wilcoxon) [79].

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 analizowanym okresie obserwacji.

Przeprowadzona w badaniu FAST-3 analiza wykazała, że **stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg w porównaniu do placebo wiąże się z istotnym statystycznie ($p<0,001$) skróceniem** mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku, w subpopulacji chorych z atakami niekrtaniowymi (mediana [95% CI] dla ikatybantu 1,5 [1,0; 2,0] godzin vs placebo 18,5 [3,6; 23,9]). Wykazano również tendencję na korzyść analizowanej interwencji w subpopulacji z atakami krtaniowymi (łagodnymi lub umiarkowanymi; mediana [95% CI] dla ikatybantu 2,5 [1,3; 3,0] godzin vs placebo 2,7 [1,0; 4,4]) [79], [80].

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

W badaniach klinicznych o akronimach FAST-1 [76]-[78] i FAST-3 [79] oszacowano czas do wystąpienia pierwszych symptomów redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta (zmniejszenia intensywności objawów ataku). W badaniu FAST-1 zdefiniowano jako czas między podaniem leku a momentem, gdy chory odczuł poprawę własnego stanu zdrowia [76]-[78], natomiast w badaniu FAST-3 zdefiniowano jak czas, w którym chory odczuł poprawę własnego stanu zdrowia [79]. Ze względu na różnice w okresie obserwacji oraz braku definicji punktu końcowego w badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy wyników obu badań.

Tabela 37. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event) ikatybantu względem placebo - czas do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta [76]-[78], [79].

Punkt końcowy	Badanie, Ref.	Grupa badana, ikatybant 30 mg Mediana [IQR/95% CI]	Grupa kontrolna, placebo Mediana [IQR/95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p**
Czas do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta [godziny]	FAST-1 [76]-[78] [analiza ITT] ^	0,8 [0,5; 2,0]; N=27	16,9 [3,2; b.d.]; N=29	bd	<0,001
	FAST-3 [79] [analiza ITT] ^^	0,8 [0,5; 1,0]; N=46	3,5 [1,9; 5,0]; N=47	bd	<0,001

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/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. [79]. **wyniki podane w publikacjach referencyjnych (test logarytmiczny rang) [76]-[78], analizowano medianę i przedział międzykwartylowy lub wartości przepisano z publikacji referencyjnej (test Peto-Peto Wilcoxon) [79] - 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 w obu badaniach.

Przeprowadzona w badaniu FAST-3 analiza wykazała, że **stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg w porównaniu do placebo wiąże się z istotnym statystycznie ($p<0,001$) skróceniem** mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta, w subpopulacji chorych z atakami niekrtaniowymi (mediana [95% CI] dla ikatybantu 0,8 [0,5; 1,0] godzin vs placebo 3,5 [1,9; 5,4]). Wykazano również tendencję na korzyść analizowanej interwencji w subpopulacji z atakami krtaniowymi (łagodnymi lub umiarkowanymi; mediana [95% CI] dla ikatybantu 1,0 [0,6; 2,5] godzin vs placebo 2,1 [0,5; 3,9]) [79], [80].

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

W badaniach klinicznych o akronimach FAST-1 [76]-[78] i FAST-3 [79] oszacowano czas do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku w ocenie badacza (badanie FAST-1 – zdefiniowano jak czas, w którym badacz zauważył poprawę stanu zdrowia chorego od momentu podania leku [76]-[78]; badanie FAST-3 – zdefiniowano jak czas, w którym badacz zauważył poprawę stanu zdrowia chorego [79]). Ze względu na różnice w okresie obserwacji nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy wyników obu badań.

Tabela 38. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event) ikatybantu względem placebo – czas do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku w ocenie badacza [76]-[78], [79].

Punkt końcowy	Badanie, Ref.	Grupa badana, ikatybant 30 mg Mediana [IQR/95% CI]	Grupa kontrolna, placebo Mediana [IQR/95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p**
Czas do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku w ocenie badacza [godziny]	FAST-1 [76]-[78] [analiza ITT]	1,0 [0,8; 2,0]; N=26	5,7 [2,0; 11,2]; N=29	bd	<0,001
	FAST-3 [79] [analiza ITT]	0,9 [0,6; 1,3]; N=46	3,4 [2,6; 4,3]; N=47	bd	<0,001

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 [76]-[78]/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. [79]. **wyniki podane w publikacjach referencyjnych (test logarytmiczny rang) [76]-[78], analizowano medianę i przedział międzykwartylowy; wartości przepisano z publikacji referencyjnej (test Peto-Peto Wilcoxon) [79], 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 w obu badaniach.

Przeprowadzona w badaniu FAST-3 analiza wykazała, że **stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg w porównaniu do placebo wiąże się z istotnym statystycznie ($p<0,001$) skróceniem** mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku w ocenie badacza, w subpopulacji chorych z atakami niekraniowymi (mediana [95% CI] dla ikatybantu 0,8 [0,6; 1,3] godzin vs placebo 3,4 [2,6; 6,0]). Wykazano również tendencję na korzyść analizowanej interwencji w subpopulacji z atakami kraniowymi (łagodnymi lub umiarkowanymi; mediana [95% CI] dla ikatybantu 1,0 [0,6; 2,5] godzin vs placebo 2,2 [0,5; 3,9]) [79], [80].

Czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku

W badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 [76]-[78] 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. W badaniu klinicznym o akronimie FAST-3 [79] 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 [79]. Ze względu na różnice w okresie obserwacji nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy wyników obu badań, pomimo podobnej definicji punktu końcowego.

Tabela 39. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event) ikatybantu względem placebo – czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku [76]-[78], [79].

Punkt końcowy	Badanie, Ref.	Grupa badana, ikatybant 30 mg Mediana [IQR/95% CI]	Grupa kontrolna, placebo Mediana [IQR/95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p**
Czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku [godziny]	FAST-1 [76]-[78] [analiza ITT]	8,5 [2,5; 31,5]; N=26	19,4 [10,2; 55,7]; N=29	bd	0,08
	FAST-3 [79] [analiza ITT]	7,0 [5,0; 42,5]; N=46	33,9 [26,7; 50,5]; N=47	bd	0,016

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 [76]-[78]/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. [79]. **wyniki podane w publikacjach referencyjnych (test logarytmiczny rang) [76]-[78], analizowano medianę i przedział międzykwartylowy; wartości przepisano z publikacji referencyjnej (test Peto-Peto Wilcoxon) [79], 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 w analizowanym okresie obserwacji w badaniu FAST-1;
- **istotnym statystycznie ($p < 0,05$) skróceniem** mediany czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku w analizowanym okresie obserwacji w badaniu FAST-3.

Przeprowadzona w badaniu FAST-3 analiza wykazała, że **stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg w porównaniu do placebo wiąże się z istotnym statystycznie ($p = 0,012$) skróceniem** mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku w ocenie badacza, w subpopulacji chorych z atakami niekrtaniowymi (mediana [95% CI] dla ikatybantu 8,0 [5,0; 42,5] godzin vs placebo 36,0 [29,0; 50,9]). Wykazano również tendencję na korzyść placebo w subpopulacji z atakami krtaniowymi (łagodnymi lub umiarkowanymi; mediana [95% CI] dla ikatybantu 6,0 [3,5; 44,8] godzin vs placebo 4,0 [1,5; 6,4]) [79], [80].

Odpowiedź na leczenie

W badaniu FAST-1 odpowiedź na leczenie definiowano jako odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą objawów obrzęku po 4 godzinach (tj. o >30% względem wartości wyjściowej) [76]-[78].

Tabela 40. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ikatybantu względem placebo – odpowiedź na leczenie [76]-[78].

Punkt końcowy	Badanie, Ref.	Grupa badana ikatybant 30 mg N=27 n (%) [95% CI]	Grupa kontrolna, placebo N=28 n (%) [95% CI]	RB [95% CI]*	Wartość p**	NNT/NNH [95% CI]*
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie	FAST-1 [76]-[78] [analiza ITT]	18 (67%), N=27 [46%; 84%]	13 (46%), N=29 [28%; 66%]	1,44 [0,90; 2,38]	0,18	-

Okres obserwacji 4 godziny. *obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **wyniki podane w publikacji referencyjnej (test Fishera) [76]-[78].

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.

Zmniejszenie intensywności objawów ataku obrzęku

W badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 [76]-[78] 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 [77].

Tabela 41. Skuteczność kliniczna (ciągle punkty końcowe) ikatybantu względem placebo; (analiza post hoc) – zmniejszenie intensywności ataku obrzęku względem oceny początkowej w skali VAS [77].

Punkt końcowy	Badanie, Ref.	Grupa badana, ikatybant 30 mg Średnia	Grupa kontrolna, placebo Średnia	MD/WMD [95% CI]*	Wartość p**
Zmniejszenie intensywności objawów ataku obrzęku względem oceny początkowej [mm]	FAST-1 [77] [analiza ITT]	-44,8^	-23,5^	-	0,002
		-54,2^^	-42,4^^	-	0,03

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. **wyniki podane w publikacjach referencyjnych.

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 i po 12 godzinach okresu obserwacji.

Konieczność zastosowania terapii ratunkowej

W badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 [76]-[78] oceniano również odsetek pacjentów, u których konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej w ciągu 12 godzin i 48 godzin od podania ikatybantu lub placebo. W badaniu klinicznym o akronimie FAST-3 [79] 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 [79]. Ze względu na różnice w okresie obserwacji oraz w definicjach punktów końcowych nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy wyników obu ww. badań.

Tabela 42. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ikatybantu względem placebo – konieczność zastosowania terapii ratunkowej [76]-[78], [79], [80].

Punkt końcowy	Badanie, Ref.	Okres obserwacji	Grupa badana, ikatybant 30 mg n/N (%)	Grupa kontrolna, placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Konieczność zastosowania terapii ratunkowej	FAST-1 [76]-[78] [analiza ITT]	12 godzin	3/27 (11%)	13/29 (45%)	RR=0,25 [0,08; 0,70]	<0,05*	3 [2; 10]
		48 godzin	6/27 (22%)	15/29 (52%)	RR=0,43 [0,19; 0,90]	<0,05*	4 [2; 26]
	FAST-3 [79], [80] [analiza ITT]	przed ustąpieniem objawów 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]

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **wyniki podane w publikacjach referencyjnych (test Fishera) [76]-[78], wartości przepisano z publikacji referencyjnej [79]. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup wynik obliczano za pomocą Peto OR. ^zmniejszenie nasilenia objawów ataku o 50% [79].

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 12 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,

- 57% po 48 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,
- 91% u pacjentów, którzy otrzymali ją przed wystąpieniem objawów poprawy; 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,
- 78% po 5 dniach obserwacji; 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.

Przeprowadzona w badaniu FAST-3 analiza wykazała, że **stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg w porównaniu do placebo wiąże się z istotnym statystycznie ($p < 0,001$) mniejszym ryzykiem konieczności stosowania terapii ratunkowej (zarówno przed jak i po 5 dniach obserwacji)**, w subpopulacji chorych z atakami niekrtaniowymi. Wykazano również tendencję na korzyść ikatybantu w subpopulacji z atakami krtaniowymi [79].

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 [79] 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-elementowej skali intensywności obrzęku (ocena 8 objawów – bólu brzucha, nudności, wymiotów, bólu skóry, obrzęku, podrażnienia skóry i obrzęku skóry – dla każdego z objawów przeprowadzano ocenę w 5-stopniowej skali Likerta; w której 0 to brak objawów, a 4 - bardzo poważne objawy).

Tabela 43. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event) ikatybantu względem placebo - czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy obrzęku w ocenie pacjenta [79].

Punkt końcowy	Badanie, Ref.	Grupa badana, Ikatybant 30 mg N=46 Mediana [95% CI]	Grupa kontrolna, placebo N=47 Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p**
Czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta [godziny]	FAST-3 [79] [analiza ITT]	2,0 [1,5; 2,0]	8,0 [4,0; 20,4]	bd	<0,001

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. [79]. **wyniki podane w publikacjach referencyjnych (test Peto-Peto Wilcoxon) [79].

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 w analizowanym okresie obserwacji.

Przeprowadzona w badaniu FAST-3 analiza wykazała, że **stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg w porównaniu do placebo wiąże się z istotnym statystycznie ($p<0,001$) skróceniem** mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta w skali intensywności obrzęku, w subpopulacji chorych z atakami niekrtaniowymi (mediana [95% CI] dla ikatybantu 2,0 [1,5; 2,0] godzin vs placebo 8,0 [4,0; 23,9]). Wykazano również tendencję na korzyść ikatybantu w subpopulacji z atakami krtaniowymi (łagodnymi lub umiarkowanymi; mediana [95% CI] dla ikatybantu 2,5 [1,3; 4,0] godzin vs placebo 3,7 [2,0; 5,4]) [79], [80].

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

W badaniu klinicznym o akronimie FAST-3 [79] 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-elementowej skali intensywności obrzęku (ocena 8 objawów – bólu brzucha, nudności, wymiotów, bólu skóry, obrzęku, podrażnienia skóry i obrzęku skóry – dla każdego z objawów przeprowadzano ocenę w 5-stopniowej skali Likerta; w której 0 to brak objawów, a 4 - bardzo poważne objawy).

Tabela 44. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event) ikatybantu względem placebo - - czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy obrzęku w ocenie badacza [79].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana, Ikatybant 30 mg N=46 Mediana [95% CI]	Grupa kontrolna, placebo N=47 Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p**
Czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w ocenie badacza [godziny]	Badanie FAST-3 [79] [analiza ITT]	1,8 [1,0; 2,5]	12,0 [3,5; -]	bd	<0,001

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. [79]. **wyniki podane w publikacjach referencyjnych (test Peto-Peto Wilcoxon) [79].

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 w analizowanym okresie obserwacji.

Przeprowadzona w badaniu FAST-3 analiza wykazała, że **stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg w porównaniu do placebo wiąże się z istotnym statystycznie ($p < 0,001$) skróceniem mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w ocenie badacza w skali intensywności obrzęku, w subpopulacji chorych z atakami niekrtaniowymi (mediana [95% CI] dla ikatybantu 1,6 [1,0; 2,5] godzin vs placebo bd [3,5; -]). Wykazano również tendencję na korzyść ikatybantu w subpopulacji z atakami krtaniowymi (łagodnymi lub umiarkowanymi; mediana [95% CI] dla ikatybantu 2,5 [1,3; 3,5] godzin vs placebo 3,2 [1,0; 5,4]) [79].**

Czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku

W badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 [76]-[78] 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 [79] 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 [79]. Ze względu na różnice w okresie obserwacji, brak definicji punktu końcowego oraz przeprowadzenie analizy *post hoc* w badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 oraz brak liczebności poszczególnych grup nie było możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników obu badań.

Tabela 45. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event) ikatybantu względem placebo; - czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku [79], (analiza post hoc) [77].

Punkt końcowy		Bada nie Ref.	N #	Grupa badana, ikatyban t 30 mg Mediana	Grupa kontrolna, placebo Mediana	HR [95% CI]##	Wartość p
Czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku [godziny] (populacja ITT)	Obrzęk skóry N=37	FAST- 1 [77]^	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	FAST- 3 [79]^ ^	46	2,7	20,7	-	0,001**
	Ból skóry			2,0	6,5	-	0,021**
	Ból brzucha			1,8	3,5	-	0,009**

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 [77]. 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. [79]. # N - liczebność analizowanych grup ogółem: ikatyban 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. *wyniki podane w publikacjach referencyjnych [77]. **wyniki podane w publikacjach referencyjnych (test Peto-Peto Wilcoxon) [79].

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 w obu badaniach,
 - bólu skóry w obu badaniach,
 - bólu brzucha w badaniu FAST-3;
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w zakresie nasilenia bólu brzucha w analizowanym okresie obserwacji w badaniu FAST-1.

Przeprowadzona w badaniu FAST-3 analiza wykazała, że **stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg w porównaniu do placebo wiąże się z istotnym statystycznie skróceniem** mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów w zakresie obrzęku skóry ($p < 0,001$), bólu skóry ($p = 0,013$), bólu brzucha ($p = 0,007$), w subpopulacji chorych z atakami niekrtaniowymi [79], [80].

Czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w zależności od nasilenia

Tabela 46. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event) ikatybantu względem placebo – czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w zależności od nasilenia (analiza post hoc) [77].

Punkt końcowy	Nasilenie objawów	Badanie / Ref.	Grupa badana, ikatybant 30 mg N=27# Mediana	Grupa kontrolna, placebo N=29# Mediana	HR [95% CI]	Wartość p**
Czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w zależności od nasilenia [godziny] (populacja ITT)	Umiarkowane	FAST-1 [77]	2,0	4,2	-	0,69
	Ciężkie		2,0	5,0	-	0,06
	Bardzo ciężkie		2,7	5,6	-	0,85

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 [76]–[78]. #N - liczebność analizowanych grup ogółem: ikatybant vs placebo, w poszczególnych badaniach. **wyniki podane w publikacjach referencyjnych [77].

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 przypadku wyjściowo ciężkiego nasilenia ataku obrzęku;
- **brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie** mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w przypadku wyjściowo umiarkowanego lub bardzo ciężkiego ataku.

Pacjenci z brakiem objawów lub łagodnymi objawami obrzęku po 2 godzinach od rozpoczęcia terapii subpopulacja z atakami niekrtaniowymi

W badaniu FAST-3 [79], [80] po 2 godzinach od rozpoczęcia terapii u 68% chorych leczonych ikatybantem w dawce 30 mg, nasilenie objawów skórnych ataku obrzęku ustąpiło lub cechowało się łagodnym nasileniem w porównaniu do 46% chorych z grupy leczonej placebo (różnica istotna statystycznie na korzyść ikatybantu; $p=0,005$). W przypadku objawów brzusznych brak lub łagodne objawy obrzęku utrzymywały się po 2 godzinach u 88% chorych leczonych ikatybantem w porównaniu z 57% stosującymi placebo [79].

Pacjenci z pogorszeniem objawów obrzęku – populacja z atakami niekrtaniowymi

W badaniu FAST-3 [80] u żadnego pacjenta leczonego ikatybantem nie odnotowano pogorszenia objawów obrzęku w porównaniu z 33% osób otrzymujących placebo.

5.5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA IKATYBANTU W LECZENIU OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO PLACEBO

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowych do badań RCT o akronimach FAST-1 [76]-[78] oraz FAST-3 [79]-[83].

Zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ raportowano w badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 [76]-[78] w okresie do 24 tygodni. W badaniu klinicznym o akronimie FAST-3 [79] zdarzenia 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 zdarzenia 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 [76]-[78] i FAST-3 [79].

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 zdarzeń niepożądanych pogrupowanych w zależności od układu narządów, którego dotyczyły.

Tabela 47. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ikatybantu względem placebo; (populacja bezpieczeństwa) [76], [77], [79], [80].

Punkt końcowy	Badanie, Ref.	Grupa badana, ikatybakt 30 mg n/N (%)	Grupa kontrolna, placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNT/ NNH [95% CI]*
Przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane	FAST-1 [76]^	12/27 (44,4%)	19/29 (65,5%)	RR= 0,68 [0,40; 1,09]	>0,05*	-
	FAST-3 [79], [80]^ ^	19/46 (41,3%)	24/46 (52,2%)	RR=0,79 [0,50; 1,23]	>0,05** >0,05*	-
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem¹	FAST-1 [76]^	4/27 (15%)	1/29 (3%)	RR=4,30 [0,70; 27,74]	>0,05*	-
	FAST-3 [79], [80]^ ^	5/46 (10,9%)	3/46 (6,5%)	RR=1,67 [0,47; 6,05]	>0,05** >0,05*	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	FAST-1 [76], ^	0/27 (0%)	0/29 (0%)	-	-	-
	FAST-3 [79], [80]^	0/46 (0%)	3/46 (6,5%)	Peto OR=0,13 [0,01; 1,28]	>0,05** >0,05*	-
Ciężkie działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	FAST-3 [79], [80]^ ^	0/46 (0%)	0/46 (0%)	-	-	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu²		0/46 (0%)	1/46 (2,2%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,82]	>0,05** >0,05*	-
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do zgonu		0/46 (0%)	0/46 (6,5%)	-	-	-
Poważne zdarzenia niepożądane		2/46 (4,3%)	10/46 (21,7%)	RR=0,20 [0,05; 0,75]	0,027** <0,05*	NNT=6 [4; 25]
Poważne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem		2/46 (4,3%)	0/46 (0%)	Peto OR=7,56 [0,47; 122,66]	>0,05** >0,05*	-
Reakcje w miejscu podania	FAST-1 [76]^	26/27 (96,3%)	8/29 (28%)	RR=3,49 [2,09; 6,57]	<0,05*	NNH=2 [2; 3]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	FAST-1 [76]^	1/27 (3,7%)	5/29 (17,2%)	RR=0,21 [0,03; 1,27]	>0,05*	-
	FAST-3 [79]^ ^	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	FAST-1 [76]^	3/27 (11,1%)	4/29 (13,8%)	RR=0,81 [0,22; 2,96]	>0,05*	-
	FAST-3 [79]^ ^	5/46 (10,9%)*	3/46 (6,6%)*	RR=1,67 [0,47; 6,05]	>0,05*	-
Zakażenia i zapasożycenia	FAST-1 [76]^	4/27 (14,8%)	4/29 (13,8%)	RR=1,07 [0,32; 3,60]	>0,05*	-
	FAST-3 [79]^ ^	6/46 (12,9%)*	5/46 (11,0%)*	RR=1,20 [0,41; 3,49]	>0,05*	-
Zranienia, zatrucia, powikłania po zabiegach	FAST-1 [76]^	0/27 (0%)	0/29 (0%)	-	-	-

Punkt końcowy	Badanie, Ref.	Grupa badana, ikatybakt 30 mg n/N (%)	Grupa kontrolna, placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]*
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych	FAST-1 [76]^	2/27 (7,4%)	0/29 (0%)	Peto OR=8,27 [0,50; 135,86]	>0,05*	-
	FAST-3 [79]^	1/46 (2,2%)*	4/46 (8,8%)*	RR=0,25 [0,04; 1,59]	>0,05*	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanek łącznych	FAST-1 [76]^	0/27 (0%)	0/29 (0%)	-	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	FAST-1 [76]^	2/27 (7,4%)	4/29 (13,8%)	RR=0,54 [0,12; 2,31]	>0,05*	-
	FAST-3 [79]^	3/46 (6,5%)*	5/46 (10,9%)*	RR=0,60 [0,17; 2,15]	>0,05*	-
Zaburzenia układu oddechowego, kłatki piersiowej i śródpiersia	FAST-1 [76]^	3/27 (11,1%)	1/29 (3,4%)	RR=3,22 [0,49; 21,83]	>0,05*	-
	FAST-3 [79]^	0/46 (0%)*	2/46 (4,4%)*	Peto OR=0,13 [0,01; 2,15]	>0,05*	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	FAST-1 [76]^	2/27 (7,4%)	3/29 (10,3%)	RR=0,72 [0,15; 3,35]	>0,05*	-
	FAST-3 [79]^	0/46 (0%)*	2/46 (4,4%)*	Peto OR=0,13 [0,01; 2,15]	>0,05*	-
Zaburzenia wrodzone, rodzinne lub genetyczne ³	FAST-1 [76]^	4/27 (14,8%)	5/29 (17,2%)	RR=0,86 [0,27; 2,69]	>0,05*	-
	FAST-3 [79]^	5/46 (10,9%)	10/46 (21,7%)	RR=0,50 [0,19; 1,28]	>0,05*	-
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	FAST-1 [76]^	0/27 (0%)	0/29 (0%)	-	-	-
Zaburzenia serca	FAST-3 [79]^	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		1/46 (2,2%)*	0/46 (0%)*	Peto OR=7,56 [0,15; 384,84]	>0,05*	-
Zaburzenia układu odpornościowego		0/46 (0%)*	1/46 (2,2%)*	Peto OR=0,14 [0,003; 6,82]	>0,05*	-

Okres obserwacji 24 tygodnie^/16 dni^^. *obliczono na podstawie dostępnych danych. **wyniki podane w publikacjach referencyjnych.

¹ działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem w grupie leczonej ikatybantem: badanie FAST-3: biegunka, nudności, niestrawność, ból głowy, zaczerwienienie w miejscu podania leku; w grupie otrzymującej placebo: ból głowy (2 pacjentów), świąd FAST-3 [79], [80]; badanie FAST-1: w grupie leczonej ikatybantem: ból w miejscu podania, nieprawidłowe wyniki badań prób wątrobowych, zawroty głowy, krwawienie z nosa (po 1 pacjencie) [76][76].

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:**
 - o poważnych zdarzeń niepożądanych (o 80%) w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni; parametr NNT wyniósł 6 co oznacza, że podanie ikatybantu 6 chorym zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi poważne zdarzenie niepożądane w analizowanym okresie obserwacji,
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- przynajmniej 1 zdarzenia niepożądanego w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni i po 24 tygodniach obserwacji,
- działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni i po 24 tygodniach obserwacji,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni i po 24 tygodniach obserwacji,
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni,
- poważnych (ang. *severe*) działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni,
- zdarzeń niepożądanych o charakterze żołądkowo-jelitowym w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie,
- zdarzeń ogólnych i w miejscu podania (ocenianych łącznie) w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni i w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie,
- zakażeń i zapasożyceń w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni i w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie,
- zaburzeń wyników badań laboratoryjnych w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni i w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie,
- zaburzeń związanych z układem nerwowym w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni i w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie,
- zaburzeń w obrębie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni i w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie,
- zaburzeń w obrębie skóry i tkanki podskórnej w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni i w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie,
- zaburzeń wrodzonych, rodzinnych lub genetycznych w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni i w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie,
- zaburzeń serca w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni;
- zaburzeń wątrobowo-żółciowych w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni,
- zaburzeń w obrębie układu moczowego w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni,
- zaburzeń układu odpornościowego w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni.
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia:**
 - reakcji w miejscu podania (o 249%) w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie; parametr NNH wyniósł 2 co oznacza, że podanie ikatybantu 2 chorym zamiast placebo spowoduje u jednego z nich wystąpienie reakcji w miejscu podania w analizowanym okresie obserwacji,
 - zaburzeń żołądkowo-jelitowych (o 400%) w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni; 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.

W żadnej z analizowanych grup nie odnotowano przypadków:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie;

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

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: nowy atak obrzęku, mdłości, bóle głowy, krwawienie z nosa, świąd i pieczenie w miejscu iniekcji [76], [79].

Do najczęściej raportowanych reakcji w miejscu podania ikatybantu w badaniu FAST-1 należały: rumień (96,3%), obrzęk (85,2%), ocieplenie (66,7%), pieczenie (22,2%), świąd i ból skóry (18,5%). Mediana utrzymywania się tych objawów wynosiła od 0,5 godziny (pieczenie) do 3,5 godziny (rumień) [76]. W badaniu FAST-3 do najczęściej raportowanych reakcji w miejscu podania należał rumień i/lub obrzęk [79], [80]. Większość tego typu reakcji cechowała się stopniem nasilenia łagodnym do umiarkowanego, była przemijająca i ustępowała samoistnie w ciągu 4 godzin [79].

W grupie leczonej ikatybantem w badaniu FAST-1 u dwóch osób wystąpiły zaburzenia parametrów badań laboratoryjnych. Nie stwierdzono przeciwciał przeciwko ikatybantowi [76].

W badaniu FAST-3 [79] nie odnotowano istotnych klinicznie zmian w parametrach badań laboratoryjnych, czynności życiowych czy EKG. Nie stwierdzono również przeciwciał IgG i IgE przeciwko ikatybantowi do 5 tygodni od leczenia, jak i reakcji nadwrażliwości [79].

Żaden pacjent leczony ikatybantem nie zrezygnował z udziału w badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni [79], [80], nie zanotowano również żadnego przypadku zgonu w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie obserwacji [76].

5.6. ANALIZA UŻYTECZNOŚCI KONESTATU ALFA (PROSZEK I ROZPUSZCZALNIK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO WSTRZYKIWAŃ) STOSOWANEGO SAMODZIELNIE

W niniejszym rozdziale opisano wyniki prospektywnego, jednoramiennego badania Fuchs 2015 (CSR) [13], którego celem była ocena zrozumiałości instrukcji, użyteczności i wykonalności samodzielnego podania konestatu alfa (w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań – czyli zestawu do samodzielnego podawania), przez ochotników.

Badanie opisano na podstawie nieopublikowanego oficjalnie Raportu, dostarczonego przez Zamawiającego [13].

Do badania rekrutowano ochotników, bez wykształcenia medycznego i bez wcześniejszych instrukcji, szkolenia lub doświadczenia w przygotowywaniu / podawaniu leków pozajelitowych. Nie podano informacji czy osoby te były chore na HAE; przy czym żadna z osób wcześniej nie stosowała konestatu alfa lub podobnych leków przeznaczonych do terapii HAE.

Badanie miało na celu określenie, czy osoby takie mogą przygotowywać i podawać roztwór konestatu alfa za pomocą zestawu do samodzielnego podawania zgodnie z zaleceniami dla produktu.

W ChPL Ruconest wyraźnie zaznaczono, że lek ten musi być podawany przez wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia do czasu, aż pacjent (lub jego opiekun) będzie w stanie podawać produkt po odbyciu odpowiedniego szkolenia oraz w porozumieniu z pracownikiem służby zdrowia.

W badaniu przetestowano zatem najgorszy możliwy scenariusz, tj. z udziałem osób wcześniej nieprzeszkolonych.

Badanie podzielono na 2 fazy:

- fazę pilotażową, w której wzięło udział 6 ochotników;
- fazę główną, w której wzięło udział 21 ochotników.

Uczestnicy sporządzali roztwór konestatu alfa w dawce dostosowanej do swojej masy ciała.

Każdy z uczestników po zapoznaniu się z instrukcją dołączoną do zestawu do samodzielnego podawania (proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) odpowiadał na 15 pytań dotyczących przygotowania/podania konestatu alfa (Tabela 48). Następnie uczestnicy niezależnie od siebie przygotowywali lek do podania (do modelu imitującego rękę z żyłą) – w tym czasie obserwowani byli przez personel medyczny (obserwatora), który oceniał czas a także sposób wykonania zadania i ewentualne błędy (osoba obserwująca nie udzielała rad i wskazówek).

Finalnie ochotnicy przedstawiali własne opinie/odczucia związane z instrukcją stosowania konestatu alfa.

Tabela 48. Pytania sprawdzające czytelność instrukcji stosowania konestatu alfa w postaci zestawu do samodzielnego podawania oraz zrozumienie instrukcji przez uczestników badania* [13].

Nr pytania	Pytanie	Poprawna odpowiedź
1	W które naczynie krwionośne należy wstrzyknąć przygotowany roztwór?	W żyłę
2	Ile mililitrów rozpuszczalnika należy nabrać do strzykawki?	14 ml
3	Ile fiolek z proszkiem jest niezbędnych do przygotowania leku dla pacjenta o masie ciała 70 kg?	2
4	Co należy zapisać po podaniu leku (np. w swoim dzienniczku)?	Datę i czas podania, numer serii fiolek z proszkiem
5	Co należy zrobić zaraz po wstrzyknięciu i wyciągnięciu igły, w celu redukcji krwawienia?	Przyłożyć sterylny gazik na miejsce iniekcji
6	W jakiej temperaturze należy trzymać fiolek przed przygotowaniem roztworu?	W temperaturze pokojowej
7	Dlaczego należy powoli wstrzykiwać rozpuszczalnik do fiolek z proszkiem?	Aby zminimalizować pienienie się
8	Co należy zrobić przed wstrzyknięciem leku, aby upewnić się, że igła do infuzji jest w żyłę?	Lekko odciągnąć tłok strzykawki, aż do zassania krwi do drenu (rurki)
9	Czy w strzykawce powinny znajdować się bąbelki po sporządzeniu wymaganego roztworu?	Nie, bąbelki powinny być zminimalizowane
10	Czy możesz użyć przygotowanego roztworu, jeśli zawiera cząstki lub jest mętny?	Nie
11	Czego należy użyć do kompresji żyły?	Opaski zaciskającej
12	Ile mililitrów przygotowanego roztworu powinien użyć pacjent ważący 84 kg lub więcej?	28 ml
13	Do jakiego momentu należy obrócić strzykawkę zawierającą rozpuszczalnik podczas mocowania jej do łącznika fiolek z proszkiem?	Aż się zatrzyma
14	Co należy zrobić w związku z datą ważności przed przygotowaniem roztworu?	Sprawdzić datę ważności
15	W jakiej pozycji należy trzymać strzykawkę podczas pobierania rozpuszczalnika lub roztworu?	Pionowej

*osoba nadzorująca przebieg badania oceniała odpowiedzi na powyższe pytania z zastosowaniem następujących kategorii: brak odpowiedzi; nieprawidłowa odpowiedź, prawidłowa odpowiedź. Liczba poprawnych odpowiedzi jak i czas ich udzielenia były następnie sumowane dla każdego uczestnika.

Kryteria sukcesu pisemnego testu czytelności były następujące:

- instrukcje użytkowania muszą być zgodne z zaleceniami, dzięki którym 10 ochotników może niezawodnie zlokalizować, zrozumieć i zastosować informacje do każdego pytania w co najmniej 80% przypadkach;
- problemy stwierdzone w oryginalnej i pierwszej poprawionej instrukcji użytkowania muszą zostać znacznie zmniejszone;
- na 15 pytań merytorycznych należy odpowiedzieć w ciągu maksymalnie 30 minut (średnio);
- oświadczenia odzwierciedlające opinie wolontariuszy na temat instrukcji użycia ulotki dołączonej do opakowania nie powinny być negatywne [13].

Kryteria sukcesu testów użyteczności:

- ochotnicy powinni być w stanie przygotować i podać roztwór konestatu alfa przy użyciu instrukcji w ulotce dołączonej do opakowania [13].

Początkowa wersja instrukcji stosowania konestatu alfa (proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań):

W tym kontekście początkowy tekst instrukcji stosowania produktu Ruconest® dostarczony przez podmiot odpowiedzialny uznano za zbyt obszerny. Biorąc pod uwagę, że pacjenci i pracownicy służby zdrowia chcą informacji, które są związane i koncentrują się na najważniejszych kwestiach, zalecono ograniczenie zakresu tekstu zawartego w tej ulotce a także przeformułowanie niektórych jej fragmentów.

Większość ww. zaleceń zrealizowano w instrukcji użytkowania w ulotce dołączonej do opakowania, przeznaczonej do badania pilotażowego [13].

FAZA PILOTAŻOWA

Wśród 6 uczestników (w wieku 16-74 lat) znajdowali się: student, pracownik biurowy, emeryt, projektant oraz 2 uczniów [13].

Wyniki pisemnego testu zrozumienia i czytelności instrukcji

Poprawnych odpowiedzi na wszystkie z 15 pytań dotyczących instrukcji stosowania konestatu alfa udzieliło 5/6 (83,3%) uczestników; jedynie 1 osoba (emerytowany ochotnik) nie udzieliła poprawnej odpowiedzi na jedno z pytań (na pytanie nr 15).

Ochotnicy z łatwością zlokalizowali i zrozumieli wszystkie wymagane informacje. Średni czas potrzebny do zlokalizowania i zrozumienia 15 pytań merytorycznych wynosił 19 minut. Spełnia to kryteria sukcesu, zdefiniowane jako co najmniej 80% znalezionych i zrozumiałych informacji.

W teście skupienia czytelności stwierdzono jeden problem, który wpłynął na objętość roztworu wymaganą do podania przez pacjenta ważącego 84 kg. Wszyscy ochotnicy zapisali 24 ml zgodnie z instrukcją użycia; jednakże przed rozpoczęciem głównej fazy badania konieczna była zmiana tego na właściwe 28 ml w ulotce [13].

Wyniki praktycznego testu użyteczności (samodzielne przygotowanie roztworu)

Bardzo pozytywne wyniki testu czytelności/zrozumienia nie zostały w pełni osiągnięte w części dotyczącej użyteczności. Jednym z głównych powodów było to, że wszyscy uczestnicy wykonywali przygotowanie i podanie leku bez wcześniejszego szkolenia lub doświadczenia w tym konkretnym temacie. Jednak ten najgorszy scenariusz uznano za konieczny do sprawdzenia instrukcji użytkowania. Gdyby szkolenie miało zostać przeprowadzone przed przeprowadzeniem testu użyteczności, wówczas oceniana byłaby jakość szkolenia, a nie instrukcji użytkowania [13].

Średni czas sześciu ochotników do wykonania wszystkich etapów testu użyteczności podanych w poniższej tabeli wynosił 56 minut. Dotyczy to również czasu emerytki, która była najstarszą uczestniczką i miała największe problemy [13].

Tabela 49. Wyniki testu użyteczności przygotowania i podania roztworu konestatu alfa w badaniu pilotażowym, wyszczególnione według kroku / podetapu – faza pilotażowa [13].

Nr pytania	Etap sporządzania i podania roztworu	Wyniki sumaryczne dla wszystkich uczestników, N=6
0 - Przed sporządzeniem roztworu		
a)	upewnienie się czy zestaw jest kompletny	+ N=6
b)	sprawdzenie fiolek i innych składników	
c)	umożliwienie fiolkom ogrzanie się do temperatury pokojowej	
Sporządzenie roztworu		
1a)	umycie rąk	+ N=6
1b)	wyciągnięcie odpowiedniej liczby fiolek proszku i rozpuszczalnika	+ N=6
1c)	wyciągnięcie odpowiedniej liczby adapterów	+ N=5, (+) N=1
1d)	wyciągnięcie odpowiedniej liczby strzykawek	+ N=5, (+) N=1
2a)	zdjęcie osłonki z fiolek	+ N=3 (+) N=1 - N=2
2b)	zdezynfekowanie kapsli z fiolek	+ N=6
2c)	odczekanie 30 sekund	+ N=6
2d)	nie dotykanie kapsli	+ N=6
3a)	zdjęcie wieczko z opakowania łączników fiolek	+ N=5, (+) N=1
3b)	zamontowanie łączników fiolek z 3a) na wszystkich wymaganych fiolkach	+ N=6
3c)	zostawienie opakowania na adapterach	+ N=6
3d)	wykonanie kroków od 3a) do 3c) dla wszystkich wymaganych fiolek	+ N=6
4a)	wyjęcie strzykawkę z opakowania	+ N=5, (+) N=1
4b)	zdjęcie opakowania łącznika z fiolki z rozpuszczalnikiem	+ N=5, - N=1
4c)	trzymanie adaptera jedną ręką	+ N=6
4d)	drugą ręką przymocowanie strzykawki do łącznika fiolki z rozpuszczalnikiem	+ N=6
4e)	zamocowanie strzykawki na łączniku do oporu	+ N=3, (+) N=3
4f)	ponownie sprawdzenie 4e) przez obserwatora: Czy strzykawka jest zamocowana do adaptera do oporu?	+ N=6
4g)	obrócenie fiolki z rozpuszczalnikiem wraz z łącznikiem i strzykawką do góry dnem	+ N=6
4h)	trzymanie strzykawki w pozycji pionowej podczas pobierania rozpuszczalnika	+ N=6
4i)	pobranie 14 ml objętości pobranego rozpuszczalnika: ml (pierwsza fiołka) (w razie potrzeby):... ml (druga fiołka)	+ N=6
4j)	brak pęcherzyków w strzykawkach z	+ N=3

Nr pytania	Etap sporządzania i podania roztworu	Wyniki sumaryczne dla wszystkich uczestników, N=6
	rozpuszczalnikiem	- N=3
4k)	odblokowanie strzykawki	+ N=6
4l)	pozostawienie reszty rozpuszczalnika w fiolce	+ N=6
4m)	umieszczenie strzykawki na powierzchni roboczej bez dotykania końcówki	+ N=6
5a)	zdjęcie opakowania adaptera z fiolki z proszkiem	+ N=6
5b)	wzięcie strzykawki z rozpuszczalnikiem	+ N=6
5c)	trzymanie adaptera drugą ręką	+ N=3 (+) N=1 - N=2
5d)	założenie strzykawki na łącznik fiolki z proszkiem	+ N=5, (+) N=1
5e)	zamocowanie strzykawki na łączniku do oporu	+ N=6
5f)	ponowne sprawdzenie 5e) przez obserwatora: Czy strzykawka jest zamocowana do adaptera do oporu?	+ N=5, - N=1
5g)	powolne wciskanie rozpuszczalnika do fiolki z proszkiem	+ N=6
5h)	pozostawienie strzykawki na fiolce	+ N=6
5i)	delikatne obracanie fiolką, aż proszek się rozpuści	+ N=4 (+) N=1 - N=1
5j)	powtórzenie kroków od 4a) do 5f), jeśli wymagane jest sporządzenie drugiego roztworu	+ N=5 - N=1
6a)	sprawdzenie, czy proszek w fiolce (fiolkach) całkowicie się rozpuścił	+ N=5 - N=1
6b)	tłok jest całkowicie wciśnięty	+ N=6
6c)	potwierdzenie, że roztwory są przejrzyste, bezbarwne i bez cząstek	+ N=3 (+) N=3
6d)	kontrola 6c) przez obserwatora: Czy roztwory są przejrzyste, bezbarwne i bez cząstek?	+ N=4 (+/-) N=2
7a)	obliczenie wymaganej objętości przygotowanego roztworu (mililitry) w oparciu o masę ciała ochotnika: ml	+ N=5 (+) N=1
7b)	trzymanie strzykawki w pozycji pionowej podczas pobierania rozpuszczalnika	+ N=6
7c)	sporządzenie wymaganej objętości przygotowanego roztworu	+ N=5 (+) N=1
7d)	brak pęcherzyków w strzykawkach z roztworem	+ N=3 - N=3
7e)	odblokowanie strzykawki	+ N=6
7f)	umieszczenie strzykawki na powierzchni roboczej bez dotykania końcówki	+ N=6
8a)	ponownie sprawdzenie objętości roztworu sporządzonego przez uczestnika	+ N=5 (+) N=1
8b)	ponowne sprawdzenie przygotowanego roztworu przez obserwatora: objętość pobranego roztworu: ml (pierwsza fiolka) (w razie potrzeby): ml (druga fiolka)	+ N=5 - N=1
Podanie roztworu		
9a)	sprawdzenie, czy wszystkie wymagane elementy znajdują się na powierzchni roboczej	+ N=4 (+) N=2
10a)	zdjęcie zakrętki z zestawu infuzyjnego	+ N=6
10b)	przytrzymanie końca jedną ręką	+ N=6

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Nr pytania	Etap sporządzania i podania roztworu	Wyniki sumaryczne dla wszystkich uczestników, N=6
10c)	podłączenie strzykawki do zestawu infuzyjnego	+ N=6
10d)	zabezpieczenie strzykawki do oporu	+ N=6
10e)	ponowne sprawdzenie 10d) przez obserwatora: Czy strzykawka jest zabezpieczona na końcu zestawu infuzyjnego do oporu?	+ N=6
10f)	przytrzymanie strzykawki do góry podczas naciskania tłoka	+ N=6
10g)	dokładne napełnienie zestawu infuzyjnego przygotowanym roztworem	+ N=6
10h)	Sprawdzenie braku pęcherzyków w strzykawce, zestawie do infuzji lub igle	+ N=5 (+) N=1
11a)	umieszczenie opaski uciskowej nad miejscem wstrzyknięcia	+ N=6
11b)	zaciśnięcie opaski uciskowej	+ N=6
11c)	zaciśnięcie pięści	+ N=6
11d)	wyczucie odpowiedniej żyły	+ N=6
11e)	zdezynfekowanie miejsca wstrzyknięcia	+ N=6
11f)	pozwolenie skórze na wyschnięcie	+ N=6
12a)	zjęcie nasadkę igły	+ N=5 - N=1
12b)	ostrożne wprowadzenie igły do żyły, pod jak najmniejszym kątem	+ N=5 - N=1
12c)	zabezpieczenie igły plastrem	+ N=6
12d)	upewnienie się, że igła znajduje się w żyłę (delikatnie odciągnąć tłok strzykawki, aż do pojawienia się krwi w drenie)	+ N=4 - N=2
12e)	zwolnienie opaski uciskowej	+ N=3 (+) N=1 - N=2
12f)	jeśli w drenie nie pojawi się krew, wyjęcie igły i powtórzenie kroków od 11a)	N=4 – nie wymagane - N=2
12g)	ostrożne wstrzyknięcie roztworu	+ N=6
12h)	czas wstrzyknięcia: 3 do 5 minut na strzykawkę czas wstrzyknięcia: min	+ N=2 - N=4
12i)	jeśli przygotowano dwie strzykawki, odkręcenie pustej strzykawki i zastąpienie drugą; powtórzenie punktów 12g) czas wtrysku: min	+ N=3 (+) N=3 Czas podania: + N=1 - N=5
13a)	ostrożnie wyciągnięcie igły z żyły	+ N=4 - N=2
13b)	natychmiast po wyjęciu igły dociśnięcie jałowego gazika w miejsce wstrzyknięcia	+ N=4 (+) N=2
13c)	przyłożenie plastra samoprzylepnego w miejscu wstrzyknięcia	+ N=5 (+) N=1
13d)	założenie nasadki ochronnej na igłę	+ N=2 (+) N=3 - N=1
13e)	odpowiednie wyrzucenie wszystkich użytych materiałów	+ N=6
14a)	data i godzina dokumentu	+ N=6
14b)	numer partii	+ N=6
Czas wykonania wszystkich czynności:		

Nr pytania	Etap sporządzania i podania roztworu	Wyniki sumaryczne dla wszystkich uczestników, N=6
Uczestnik	student	58 min
	pracownik biurowy	46 min
	emeryt	86 min
	projektant	40 min
	uczeń	42 min
	uczeń	64 min
Średnia		56 min

+ prawidłowo wykonany etap; (+) prawidłowo wykonany etap z niewielkimi ograniczeniami; - nieprawidłowo wykonany etap.

Tabela 50. Kolejne zdarzenia, które miały miejsce podczas pilotażu testu użyteczności, które mogą mieć wpływ na wyniki, w ocenie obserwatora – faza pilotażowa [13].

Uczestnik	Dodatkowe zdarzenia określone przez obserwatora
Student	Wolontariusz ocenił podanie leku jako wykonalne. Nigdy nie dokonywał wstrzyknięć sobie ani innej osobie. Zapytał, czy czas wstrzyknięcia może być krótszy niż 3 do 5 minut.
Pracownik biurowy	Poza jednym zastrzykiem heparyny nigdy wcześniej nie wykonywała iniekcji. Stwierdziła: Fiolki z rozpuszczalnikami są oznaczone napisem: woda do wstrzykiwań, ale w sekcji 3 ulotki dołączonej do opakowania podano: rozpuszczalnik. Była zirytowana tą różnicą. Etykieta na fiolce z proszkiem jest zbyt duża i utrudnia ocenę czy roztwór jest przezroczysty i czy proszek jest rozpuszczony. W przygotowanym roztworze nadal obecne były smugi, nawet po ponad 5 minutach mieszania (poprzez obracanie fiolek). Dlatego obserwator zdecydował, że wolontariuszka powinna przejść do następnego kroku. Ochotniczka oceniła również czas wstrzyknięcia od 3 do 5 minut jako długi. Zapytała, czy dla każdej strzykawki możliwy jest krótszy czas. Ponadto przykleiła plaster do mocowania igły w miejscu żółtej nasadki ochronnej. To przeszkadzało jej podczas próby założenia nasadki ochronnej na igłę w kroku 13. Dodatkowo wolontariuszka zapytała w przypadku samodzielnego podania: W jaki sposób dren powinien być trzymany jedną ręką w kroku 12, podczas zginania go i wymiany strzykawki? Pod koniec etapu 6 w obu fiolkach znajdowała się warstwa 1 - 2 mm pianki. Mniejsze natężenie mieszania nie było możliwe, ponieważ roztwór nie był klarowny.
Emeryt	Przechyliła strzykawkę, podłączając ją do fiolek z rozpuszczalnikami i nacisnęła. Spowodowało to i uniemożliwienie zamocowania strzykawek. Co więcej, spowodowało to zasysanie powietrza - prawdopodobnie przez adaptery. Oprócz obu strzykawek zawartych w zestawie, rozdano jeszcze dwie strzykawki i problem się powtórzył. Ochotniczka wstrzykiwała kiedyś samodzielnie heparynę, jednak było to jej jedyne doświadczenie z przeprowadzaniem iniekcji. Ochotniczka kilkakrotnie straciła skupienie na ulotce dołączonej do opakowania z powodu dużej ilości instrukcji (tekstu i ilustracji) oraz wielkości formatu. W rezultacie potrzebowała dodatkowego czasu do zakończenia obchodzenia się z produktem. Od kroku 10 uważała, że każda strzykawka musi mieć dołączony zestaw infuzyjny, ponieważ jeden zestaw zawiera dwa zestawy infuzyjne. Wymagało to interwencji obserwatora. Podczas pobierania płynów zawsze trzymała fiolkę (zamiast strzykawki), co skutkowało tym, że: ☐ strzykawka była lekko nachylona podczas wyciągania tłoka ☐ pęcherzyki powietrza dostawały się do strzykawki i ☐ nie można wykluczyć, że spowodowało to uszkodzenie adapterów.
Projektant	Nigdy wcześniej nie wykonywała zastrzyku. Zaleciła użycie mniejszej etykiety na fiolce z proszkiem, aby uzyskać większe okno podglądu płynu.
Uczeń	Piana na górze roztworów powodowała irytację i ochotniczka nie wiedziała, czy roztwór był użyteczny czy nie. Zadała pytanie, dlaczego drugi zestaw infuzyjny jest zawarty, ale zasugerowała, że może to być dla zabezpieczenia (w razie potrzeby), zanim obserwator zdążył odpowiedzieć na pytanie. Ponadto zapytała, czy w przypadku 15 ml wymaganego roztworu, należy użyć strzykawki by 1

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Uczestnik	Dodatkowe zdarzenia określone przez obserwatora
	ml również podać w ciągu 3 do 5 minut. Nigdy wcześniej nie wykonywała zastrzyku.
Uczeń	Nigdy wcześniej nie wykonywał zastrzyku.

Opinie uczestników dotyczące instrukcji stosowania konestatu alfa

Osiem stwierdzeń musiało zostać „przekodowanych” przed analizą opinii ochotników na temat instrukcji użycia. Zapewniło to osiągnięcie pożądanego ideału instrukcji użytkowania zawierających zawsze „tak” jako odpowiedź. Następnie obliczono mediany dla poszczególnych stwierdzeń zawierających skalę ocen (Tabela 51) [13].

Tabela 51. Mediany zakresów stosowanych jako skala oceny dla opinii ochotników na temat instrukcji użycia konestatu alfa (proszku i rozpuszczalnika, przeznaczonych do samodzielnego podawania) [13].

Zakres mediany	Oszacowanie
1,00-1,50	Tak
1,51-2,50	W większości tak
2,51-3,50	Inna
3,51-4,50	W większości nie
4,51-5,00	Nie

Ponadto w Tabeli 52 zawarto 15 dostarczonych pytań i odpowiadających im opinii ochotników na temat instrukcji stosowania konestatu alfa.

Tabela 52. Opinie wolontariuszy na temat instrukcji stosowania konestatu alfa w badaniu pilotażowym [13].

Stwierdzenie	Obliczona mediana	Opinia uczestników
Opinie dotyczące zaufania do instrukcji użytkowania i leku		
Pierwsze wrażenie z instrukcji użytkowania zmotywowało mnie do dalszej lektury. (pytanie: 2)	2,33	W większości tak
Czuję się dobrze poinformowany o instrukcjach użycia zawartych w tej ulotce. (pytanie: 8)	1,40	Tak
Treść instrukcji stosowania nie budzi moich obaw dotyczących stosowania tego leku. (pytanie: 11)	2,00	W większości tak
Czy chciałbyś, aby wszystkie instrukcje użycia w ulotkach były podobne do tej? (pytanie: 15)	1,83	W większości tak
Opinie dotyczące ilości informacji zawartych w instrukcji użytkowania		
Sekcja instrukcji użycia zawierała wszystkie informacje potrzebne do przygotowania i podania tego leku. (pytanie: 5)	1,33	Tak
Instrukcja użytkowania nie zawiera dla mnie zbyt wielu [za dużo] informacji. (pytanie: 9)	1,60	W większości tak
W informacjach dotyczących przygotowania i podawania leku nie brakuje żadnych informacji. (pytanie: 13)	1,75	W większości tak
Opinie dotyczące zrozumiałości instrukcji użytkowania		
Treść instrukcji użytkowania sekcja 3 jest łatwa do zrozumienia. (pytanie: 4)	1,50	Tak
W instrukcjach użycia nie użyto skomplikowanych zdań. (pytanie: 7)	2,67	W większości tak
Każde słowo w tej instrukcji obsługi było zrozumiałe (pytanie: 1)	1,17	Tak

Stwierdzenie	Obliczona mediana	Opinia uczestników
12)		
Instrukcja użytkowania zawiera tylko dokładne informacje. (pytanie: 14)	1,75	W większości tak
Opinie dotyczące jasności i struktury instrukcji użytkowania		
Informacje wymagane w części 1 kwestionariusza były łatwe do znalezienia. (Pytanie 1)	1,60	W większości tak
Opinie dotyczące czytelności instrukcji użytkowania		
Litery są dla mnie wystarczająco duże. (pytanie 3)	1,17	Tak
Kontrast między kolorem liter i papieru sprzyja czytelności. (pytanie: 6)	1,00	Tak
Tekst jest dla mnie łatwy do odczytania. (pytanie: 10)	1,00	Tak

W 15 stwierdzeniach przedstawionych powyższej tabeli i uzyskanych od uczestników odpowiedzi na 15 pytań merytorycznych i przeprowadzeniu testu użyteczności, ocenili oni instrukcje użytkowania konestatu alfa jako uporządkowane i łatwe do zrozumienia, łatwe do odczytania i niezbyt obszerne [13].

Stwierdzenia zawarte w Tabeli 52 zostały dodatkowo potwierdzone w wolnym polu tekstowym kwestionariusza: 2 ochotników stwierdziło, że nie ma nic do skrytykowania, 5 określiło że ulotka dołączona do opakowania ma przejrzysty układ, 2, że jest łatwa do zrozumienia i 2, że zawiera wszystkie wymagane informacje. Jednak trzy osoby wspomniały o częściach instrukcji użytkowania, które wymagają poprawy zrozumiałości [13].

Dzięki wynikom fazy pilotażowej w instrukcji użytkowania konestatu alfa (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) wprowadzono niewielkie modyfikacje treści, ulepszenia niektórych rysunków i formatowania, jak również poprawiono błędy [13].

FAZA GŁÓWNA

W fazie głównej badania uczestnicy otrzymali poprawioną po fazie pilotażowej ulotkę z instrukcją stosowania konestatu alfa.

W fazie tej uczestniczyło 21 ochotników (w tym jeden dodatkowy, w ramach rezerwy). Wśród uczestników znajdowali się: nauczyciel, archiwista, konstruktor/opiekun osób starszych, konsjerż, pracownik, student, pomocnik badawczy, szef kuchni, bezrobotny (?, N=2), opiekunka w żłobku (N=2), osoba samo zatrudniona, optyk, rzemieślnik, sekretarka, technik, historyk, uczeń (N=3).

Żaden z uczestników nie stosował wcześniej konestatu alfa lub podobnych leków. W porównaniu do osób biorących udział w fazie pilotażowej, w fazie głównej uczestnicy byli średnio o 7 lat starsi; przy czym potrzebowali mniej czasu aby udzielić odpowiedzi na test czytelności instrukcji (15 pytań [Tabela 48]; 14 minut w porównaniu z 19 minutami w fazie pilotażowej). W fazie głównej uczestnicy o średnio

2 minuty krócej przygotowywali i podawali roztwór konestatu alfa: 54 min vs 56 min w fazie pilotażowej [13].

Wyniki pisemnego testu zrozumienia i czytelności instrukcji

Ogółem poprawnych odpowiedzi na wszystkie 15 pytań udzieliło 12/21 osób (57,1%), Jednej niepoprawnej odpowiedzi udzieliło 8 osób (38,1%), a dwóch niepoprawnych odpowiedzi zaledwie 1 osoba.

Rozpatrując odsetek poprawnych odpowiedzi w przeliczeniu na każde pytanie, co najmniej 80% uczestników zlokalizowało, zrozumiało treść i udzieliło dobrej odpowiedzi na pytania w fazie głównej. Popełnione błędy wynikały w większości z niestaranności uczestników. **Podsumowując, instrukcje użytkowania testowane w badaniu głównym spełniają kryteria sukcesu zdefiniowane dla pisemnego testu czytelności/ użyteczności [13].**

Wyniki praktycznego testu użyteczności (samodzielne przygotowanie i podanie roztworu)

Z wyjątkiem „zaciśnięcia pięści” w kroku 11c i „zwolnienia opaski uciskowej” w kroku 12e, ochotnicy byli w stanie prawidłowo lub niemal prawidłowo wykonać każde pojedyncze przygotowanie lub podanie leku w co najmniej 80% przypadkach, bez żadnego przygotowania medycznego, doświadczenia w przygotowywaniu / podawaniu leków infuzyjnych lub uprzedniego przeszkolenia [13].

Tabela 53. Wyniki testu użyteczności przygotowania i podania roztworu konestatu alfa w badaniu pilotażowym, wyszczególnione według kroku / podetapu – faza główna [13].

Nr pytania	Etap sporządzania i podania roztworu	Wyniki sumaryczne dla wszystkich uczestników, N=21
0 - Przed sporządzeniem roztworu		
a)	upewnienie się czy zestaw jest kompletny	+ N=19 (+) N=0 - N=2
b)	sprawdzenie fiolek i innych składników	+ N=18 (+) N=1 - N=2
c)	umożliwienie fiolkom ogrzanie się do temperatury pokojowej	+ N=20 (+) N=0 - N=1
Sporządzenie roztworu		
1a)	umycie rąk	+ N=20 (+) N=1 - N=0
1b)	wyciągnięcie odpowiedniej liczby fiolek proszku i rozpuszczalnika	+ N=19 (+) N=0 - N=2
1c)	wyciągnięcie odpowiedniej liczby adapterów	+ N=18 (+) N=2 - N=1
1d)	wyciągnięcie odpowiedniej liczby strzykawek	+ N=16 (+) N=2 - N=3
2a)	zdjęcie osłonki z fiolek	+ N=17

Nr pytania	Etap sporządzania i podania roztworu	Wyniki sumaryczne dla wszystkich uczestników, N= 21
		(+) N=3 - N=1
2b)	zdezynfekowanie kapsli z fiolek używając tylko jeden wacik nasączony alkoholem	+ N=18 (+) N=3 - N=0
2c)	odczekanie 30 sekund	+ N=21 (+) N=0 - N=0
2d)	nie dotykanie kapsli	+ N=21 (+) N=0 - N=0
3a)	zdjęcie wieczka z opakowania łączników fiolek	+ N=21 (+) N=0 - N=0
3b)	zamontowanie łączników fiolek z 3a) na wszystkich wymaganych fiolkach	+ N=18 (+) N=3 - N=0
3c)	zostawienie opakowania na adapterach	+ N=20 (+) N=1 - N=0
3d)	wykonanie kroków od 3a) do 3c) dla wszystkich wymaganych fiolek	+ N=19 (+) N=2 - N=0
4a)	wyjęcie strzykawki z opakowania	+ N=19 (+) N=1 - N=1
4b)	zdjęcie opakowania łącznika z fiolek z rozpuszczalnikiem	+ N=18 (+) N=2 - N=1
4c)	trzymanie adaptera jedną ręką	+ N=20 (+) N=0 - N=1
4d)	drugą ręką przymocowanie strzykawki do łącznika fiolek z rozpuszczalnikiem	+ N=21 (+) N=0 - N=0
4e)	zamocowanie strzykawki na łączniku do oporu	+ N=21 (+) N=0 - N=0
4f)	ponownie sprawdzenie 4e) przez obserwatora. Czy strzykawka jest zamocowana do adaptera do oporu?	+ N=19 (+) N=0 - N=2
4g)	obrócenie fiolek z rozpuszczalnikiem wraz z łącznikiem i strzykawką do góry dnem	+ N=19 (+) N=0 - N=1
4h)	trzymanie strzykawki w pozycji pionowej podczas pobierania rozpuszczalnika	+ N=17 (+) N=3 - N=1
4i)	pobranie 14 ml objętości rozpuszczalnika: ml (pierwsza fiołka) (w razie potrzeby):... ml (druga fiołka)	+ N=15 (+) N=2 - N=4
4j)	mniej niż około 1 ml pęcherzyków w strzykawkach z rozpuszczalnikiem	+ N=18 (+) N=2 - N=1
4k)	odblokowanie strzykawki	+ N=19 (+) N=1 - N=1
4l)	pozostawienie reszty rozpuszczalnika w fiołce	+ N=21 (+) N=0 - N=0

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Nr pytania	Etap sporządzania i podania roztworu	Wyniki sumaryczne dla wszystkich uczestników, N=21
4m)	umieszczenie strzykawki na powierzchni roboczej bez dotykania końcówki	+ N=18 (+) N=1 - N=2
5a)	zjęcie opakowania adaptera z fiolki z proszkiem	+ N=19 (+) N=0 - N=2
5b)	wzięcie strzykawki z rozpuszczalnikiem	+ N=21 (+) N=0 - N=0
5c)	trzymanie adaptera drugą ręką	+ N=20 (+) N=1 - N=0
5d)	założenie strzykawki na łącznik fiolki z proszkiem	+ N=21 (+) N=0 - N=0
5e)	zamocowanie strzykawki na łączniku do oporu	+ N=21 (+) N=0 - N=0
5f)	ponowne sprawdzenie 5e) przez obserwatora: Czy strzykawka jest zamocowana do adaptera do oporu?	+ N=21 (+) N=0 - N=0
5g)	powolne wciskanie rozpuszczalnika do fiolki z proszkiem	+ N=20 (+) N=1 - N=0
5h)	pozostawienie strzykawki na fiolce	+ N=19 (+) N=0 - N=2
5i)	delikatne obracanie fiolką, aż proszek się rozpuści	+ N=19 (+) N=2 - N=0
5j)	powtórzenie kroków od 4a) do 5f), jeśli wymagane jest sporządzenie drugiego roztworu	+ N=13 (+) N=5 - N=3
6a)	sprawdzenie, czy proszek w fiolce (fiolkach) całkowicie się rozpuścił	+ N=19 (+) N=0 - N=2
6b)	tłok jest całkowicie wciśnięty	+ N=20 (+) N=0 - N=1
6c)	potwierdzenie, że roztwory są przejrzyste, bezbarwne i bez cząstek	+ N=19 (+) N=1 - N=1
6d)	kontrola 6c) przez obserwatora: Czy roztwory są przejrzyste, bezbarwne i bez cząstek?	+ N=21 (+) N=0 - N=0
7a)	obliczenie wymaganej objętości (mililitry) przygotowanego roztworu w oparciu o masę ciała ochotnika: ml	+ N=19 (+) N=1 - N=1
7b)	trzymanie strzykawki w pozycji pionowej podczas pobierania rozpuszczalnika	+ N=20 (+) N=1 - N=0
7c)	sporządzenie wymaganej objętości przygotowanego roztworu	+ N=19 (+) N=1 - N=1
7d)	mniej niż około 1 ml pęcherzyków w strzykawkach z roztworem	+ N=18 (+) N=2 - N=1
7e)	odblokowanie strzykawki	+ N=20

Nr pytania	Etap sporządzania i podania roztworu	Wyniki sumaryczne dla wszystkich uczestników, N= 21
		(+) N=1 - N=0
7f)	umieszczenie strzykawki na powierzchni roboczej bez dotykania końcówki	+ N=21 (+) N=0 - N=0
8a)	ponownie sprawdzenie objętości roztworu sporządzonego przez uczestnika	+ N=19 (+) N=1 - N=1
8b)	ponowne sprawdzenie przygotowanego roztworu przez obserwatora: objętość pobranego roztworu: ml (pierwsza fiolka) (w razie potrzeby): ml (druga fiolka)	+ N=17 (+) N=3 - N=1
Podanie roztworu		
9a)	sprawdzenie, czy wszystkie wymagane elementy znajdują się na powierzchni roboczej	+ N=17 (+) N=1 - N=3
10a)	zdemontowanie zakrętki z zestawu infuzyjnego	+ N=21 (+) N=0 - N=0
10b)	przytrzymanie końca jedną ręką	+ N=21 (+) N=0 - N=0
10c)	podłączenie strzykawki do zestawu infuzyjnego	+ N=20 (+) N=1 - N=0
10d)	zabezpieczenie strzykawki do oporu	+ N=21 (+) N=0 - N=0
10e)	ponowne sprawdzenie 10d) przez obserwatora: Czy strzykawka jest zabezpieczona na końcu zestawu infuzyjnego do oporu?	+ N=21 (+) N=0 - N=0
10f)	przytrzymanie strzykawki do góry podczas naciskania tłoka	+ N=19 (+) N=0 - N=2
10g)	dokładne napełnienie zestawu infuzyjnego przygotowanym roztworem	+ N=19 (+) N=0 - N=2
10h)	sprawdzenie braku pęcherzyków w strzykawce, zestawie do infuzji lub igle	+ N=19 (+) N=0 - N=2
11a)	umieszczenie opaski uciskowej nad miejscem wstrzyknięcia	+ N=18 (+) N=1 - N=2
11b)	zaciśnięcie opaski uciskowej	+ N=21 (+) N=0 - N=0
11c)	zaciśnięcie pięści	+ N=13 (+) N=1 - N=7
11d)	wycucie odpowiedniej żyły	+ N=21 (+) N=0 - N=0
11e)	zdezynfekowanie miejsca wstrzyknięcia	+ N=21 (+) N=0 - N=0
11f)	pozwolenie skórze na wyschnięcie	+ N=21 (+) N=0 - N=0

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Nr pytania	Etap sporządzania i podania roztworu	Wyniki sumaryczne dla wszystkich uczestników, N=21
12a)	zjęcie nasadki igły	+ N=20 (+) N=0 - N=1
12b)	ostrożne wprowadzenie igły do żyły, pod jak najmniejszym kątem	+ N=12 (+) N=1 - N=
12c)	zabezpieczenie igły plastrem	+ N=15 (+) N=4 - N=2
12d)	upewnienie się, że igła znajduje się w żyłę (delikatnie odciągnąć tłok strzykawki, aż do pojawienia się krwi w drenie)	+ N=16 (+) N=1 - N=4
12e)	zwolnienie opaski uciskowej	+ N=14 (+) N=2 - N=5
12f)	jeśli w drenach nie pojawi się krew, wyjęcie igły i powtórzenie kroków od 11a)	+ N=4 (+) N=1 Nie wymagane: N=13 - N=3
12g)	ostrożne wstrzyknięcie roztworu	+ N=21 (+) N=0 - N=0
12h)	czas wstrzyknięcia: 3 do 5 minut na strzykawkę czas wstrzyknięcia: min	Czas od 35 sek do 5 min 5 sek.
12i)	jeśli przygotowano dwie strzykawki, odkręcenie pustej strzykawki i zastąpienie drugą; powtarzanie punktu 12g)) czas wstrzyknięcia: min	- N=1 Czas od 27 sek do 3 min 45 sek
13a)	ostrożne wyciągnięcie igły z żyły	+ N=20 (+) N=1 - N=0
13b)	natychmiast po wyjęciu igły dociśnięcie jałowego gazika w miejsce wstrzyknięcia	+ N=20 (+) N=0 - N=1
13c)	przyłożenie plastra samoprzylepnego w miejscu wstrzyknięcia	+ N=20 (+) N=1 - N=0
13d)	założenie nasadki ochronnej na igłę	+ N=14 (+) N=3 - N=4
13e)	odpowiednie wyrzucenie wszystkich użytych materiałów	+ N=21 (+) N=0 - N=0
14a)	data i godzina dokumentu	+ N=21 (+) N=0 - N=0
14b)	numer partii	+ N=20 (+) N=0 - N=1
Czas wykonania wszystkich czynności:		
Uczestnik	Nauczyciel	83 min
	Archiwista	55 min
	Konstruktor/opiekun osoby starszej	55 min
	Konsjerż	63 min
	Pracownik	43 min
	Student	30 min
	Asystent badawczy	50 min

Nr pytania	Etap sporządzania i podania roztworu	Wyniki sumaryczne dla wszystkich uczestników, N=21
	Szef kuchni	32 min
	Bezrobotny (? Brak danych)	59 min
	Opiekunka w żłobku	86 min
	Samo zatrudniony	59 min
	Optyk	47 min
	Opiekunka w żłobku	58 min
	Rzemieślnik	71 min
	Sekretarka	64 min
	Bezrobotny (? Brak danych)	53 min
	Technik	59 min
	Historyk	41 min
	Uczeń	43 min
	Uczeń	43 min
	Uczeń	38 min
	Średnia	54 min (SD=15; zakres: 30 do 86)

+ prawidłowo wykonany etap; (+) prawidłowo wykonany etap z niewielkimi ograniczeniami; - nieprawidłowo wykonany etap.

Tabela 54. Kolejne zdarzenia, które miały miejsce podczas pilotażu testu użyteczności, które mogą mieć wpływ na wyniki, w ocenie obserwatora – faza główna [13].

Uczestnik	Dodatkowe zdarzenia określone przez obserwatora
Nauczyciel	Krok 5j: Rozpuszczalnik (woda) nie mógł zostać pobrany z drugiej strzykawki. Po ponownym dociśnięciu adaptera w trakcie nowej próby zassano dużo powietrza, a adapter nie był szczelny, co spowodowało wyciekanie wody podczas procesu. Przypuszczalnie adapter został uszkodzony podczas podnoszenia plastikowego opakowania adaptera lub strzykawka została wkreślona ze zbyt dużym naciskiem. Ten sam problem pojawił się z dodatkową fiolką i łącznikiem. Proces ostatecznie zakończył się dzięki drugiej, dodatkowej fiole z rozpuszczalnikiem. Nigdy wcześniej nie wykonywała zastrzyku.
Archiwista	Uczestnik nigdy wcześniej nie wykonywał zastrzyku. Obracała strzykawki + fiolki (obie po wstrzyknięciu rozpuszczalnika do fiolki z proszkiem), co spowodowało trochę więcej piany w fiole (warstwa o grubości około 2 mm).
Konstruktor/opiekun osoby starszej	Uczestnik posiadał wcześniejsze doświadczenie obejmujące wstrzykiwanie insuliny.
Konsjerż	Uczestniczka narzekała, że format ulotki był zbyt nieporęczny. Często przechodziła do następnego kroku, zanim zakończyła poprzedni. Często nie czytała instrukcji poprawnie lub pracowała niedokładnie i była mniej skoncentrowana na wykonywaniu różnych czynności. Nigdy wcześniej nie wykonywała wstrzyknięć.
Pracownik	Uczestnik wolał większe okno podglądu na fiole z proszkiem i zaznaczenie, gdzie otwierać opakowanie strzykawki. Jeden adapter przeciekał podczas pobierania rozpuszczalnika i należało go wymienić. Bąbelki w roztworze i strzykawce drażniły ochotnika. Nigdy wcześniej nie wykonywał wstrzyknięć.
Student	Uczestnik skrytykował duże oznaczenie na fiole z proszkiem, które zasłaniało widok fiolki w celu sprawdzenia piany lub rozpuszczonego roztworu. Piana w drugiej fiole drażniła go i nie był pewien, czy może użyć roztworu; jednak zdecydował się kontynuować test użyteczności.
Asystent badawczy	Uczestnik nigdy wcześniej nie wykonywał zastrzyku. Zalecił napisanie „roztworu” większą czcionką na etykiecie fiolki.
Szef kuchni	Uczestnik nigdy wcześniej nie wykonywał zastrzyku. Brakowało mu informacji związanych z położeniem strzykawki informujących, że końcówka strzykawki powinna być skierowana w dół, ale podczas zgłaszania przytoczonej uwagi zlokalizował odpowiednią informację. Wyrażnie pochwalił ulotkę dołączoną do opakowania, jako szczególnie dobrą, zawierającą wszystkie przydatne informacje.

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczyńioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczyńioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Uczestnik	Dodatkowe zdarzenia określone przez obserwatora
Bezrobotny (? Brak danych)	Uczestnik nigdy wcześniej nie wykonywał zastrzyku. Ochotnik przebił igłą plastikową żyłę w kroku 12b, tak więc igła została uszkodzona. Obserwator wymienił zestaw infuzyjny po pierwszym wstrzyknięciu. Wolontariusz nie miał pomysłów na ulepszenia i stwierdził, że miał początkowe trudności, ale później zadanie nie sprawiało mu problemów.
Opiekunka w żłobku	Uczestniczka nigdy wcześniej nie wykonywała zastrzyku. W zestawie brakowało jednej strzykawki, co powodowało pewne problemy podczas przygotowania (krok 1d do 5h). Obserwator interweniował w kroku 5h. Uczestniczka była rozdrażniona występującą pianą (warstwa 1-2 mm) i zapytała, czy można kontynuować. Oceniała ulotkę dołączoną do opakowania jako zrozumiałą i stwierdziła, że ilustracje pomagają zlokalizować informacje. Wyraziła zaufanie do stosowania Ruconest®, w przypadku poinstruowania przez pracowników służby zdrowia.
Samo zatrudniony	Powiedziała, że jeśli procedura zostanie wykonana raz (pokazowo), uważa, że będzie potrafiła ją powtórzyć. Uczestniczka wykonuje zastrzyki córce. Sugerowała, aby wspomnieć o maksymalnej pojemności 14 ml na strzykawkę wcześniej w kroku 7.
Optyk	Uczestnik skrytykował dużą etykietę na fiolce z proszkiem i zasugerował wprowadzenie większego okienka, aby sprawdzić, czy proszek jest rozpuszczony; szczególnie, że etykieta jest biała. Wolontariusz stwierdził, że nie byłoby problemu z przeprowadzeniem kolejnych wstrzyknięć, gdyby udało mu się samodzielnie przeprowadzić infuzję raz. Uczestnik wcześniej wykonywał samodzielnie zastrzyki z powodu zakrzepicy.
Opiekunka w żłobku	Uczestniczka stwierdziła, że konieczna jest uważna lektura instrukcji - wtedy jest ona zrozumiała. Nie chciałaby wykonywać sobie samodzielnie wstrzyknięć. Nie znalazła żadnych niezrozumiałych punktów instrukcji.
Rzemieślnik	Uczestniczka nigdy wcześniej nie wykonywała zastrzyku; drażniła ją piana (1 mm) w fiolkach. Była zdenerwowana, ponieważ przygotowany roztwór i strzykawka zawierały powietrze i zastanawiała się, jak mogłaby je usunąć, ponieważ w kroku 10 zaleca się brak powietrza. Postanowiła nie wstrzykiwać roztworu i poprosić personel medyczny o poradę. Ponieważ obserwator nie pomógł jej w rozwiązaniu tego problemu podczas testu użyteczności, ponownie przykręciła strzykawkę do fiolki, usunęła pęcherzyk powietrza i napełniła strzykawkę do 14 ml. Po teście powiedziała: Gdyby wiedziała, że ta mała bańka powietrza to nie problem kontynuowanie zabiegu nie byłoby dla niej problemem.
Sekretarka	Uczestniczka nigdy wcześniej nie wykonywała zastrzyku. Jej głównym problemem było pobieżne czytanie i pomijanie kroków lub działanie w oparciu o dane zapamiętane po pierwszym przeczytaniu ulotki podczas testu skupienia na czytelności.
Bezrobotny (? Brak danych)	Uczestnik nigdy wcześniej nie wykonywał zastrzyku. Wszystko było dla niego kompletne i zrozumiałe.
Technik	Uczestnik nigdy wcześniej nie wykonywał zastrzyku. Ponieważ na opakowaniu strzykawki nie było informacji, że zawartość jest strzykawką, osoba obserwująca musiała go o tym poinformować w kroku 4. Ochotnik połączył jedną fiolkę z rozpuszczalnikami z adapterem, który nie służył do pobierania płynu z fiolki, dlatego też, osoba obserwująca dostarczyła dodatkową fiolkę i adapter. Miał problemy ze zrozumieniem skali na strzykawce; dlatego odciągnął tłok, aż się zatrzymał. Obserwator musiał interweniować i doradzić, aby uważnie przyjrzeć się skali; wtedy instrukcje okazały się skuteczne. Uważał, że test był dla niego nieco trudny, ale był pewien, że będzie w stanie sobie poradzić. Miał obawy o bąbelki powietrza pojawiające się podczas przygotowania iniekcji.
Historyk	Uczestnik był zirytowany, że zapewniono dwa zestawy infuzyjne, chociaż potrzebny był tylko jeden. Na początku nie był pewien, czym są strzykawka oraz zestaw infuzyjny. Niemieckie (przedstawione w narodowym języku pacjenta/ podającego) wyjaśnienie na opakowaniu leku jest ważne. Narzekał na małą przestrzeń okienka, pozwalającego ocenić, czy całość proszku całkowicie się rozpuściła. Posiadał wcześniejsze doświadczenie w podawaniu zastrzyków z powodu zakrzepicy.
Uczeń	Nigdy wcześniej nie wykonywał zastrzyku.
Uczeń	Uczestniczka nigdy wcześniej nie wykonywała zastrzyku. Była zirytowana tym, dlaczego zestaw zawiera cztery gaziki nasączone alkoholem. Zgodnie z

Uczestnik	Dodatkowe zdarzenia określone przez obserwatora
	instrukcja użyła tylko jednego. Małe bąbelki drażniły ją (znajdowały się w przygotowanym roztworze, który był pobierany w strzykawce). Dlatego z dużym wysiłkiem usunęła je wszystkie.
Uczeń	Uczestnik nigdy wcześniej nie wykonywał zastrzyku. Zdezynfekował i wyciągnął początkowo tylko jedną fiolkę z rozpuszczalnikiem, ponieważ myślał, że potrzebuje tylko jednej. Rozważał kroki przygotowawcze tylko pobieżnie, co dotyczyło także etapów 11 do 13. Podobały mu się ilustracje, a także jasne sformułowanie instrukcji. Zapytany, dlaczego nie przeczytał niektórych kroków, odpowiedział, że jest bardzo podekscytowany.

Opinie uczestników dotyczące instrukcji stosowania konestatu alfa

Tabela 55. Opinie wolontariuszy na temat instrukcji stosowania konestatu alfa w fazie głównej [13].

Stwierdzenie	Obliczona mediana	Opinia uczestników
Opinie dotyczące zaufania do instrukcji użytkowania i leku		
Pierwsze wrażenie z instrukcji użytkowania zmotywowało mnie do dalszej lektury. (pytanie 2)	1,80	W większości tak
Czuję się dobrze poinformowany o instrukcjach użycia zawartych w tej ulotce. (pytanie: 8)	1,42	Tak
Treść instrukcji stosowania nie budzi moich obaw dotyczących stosowania tego leku. (pytanie: 11)	1,59	W większości tak
Czy chciałbyś, aby wszystkie instrukcje użycia w ulotkach były podobne do tej? (pytanie: 15)	1,50	Tak
Opinie dotyczące ilości informacji zawartych w instrukcji użytkowania		
Sekcja instrukcji użycia zawierała wszystkie informacje potrzebne do przygotowania i podania tego leku. (pytanie: 5)	1,24	Tak
Instrukcja użytkowania nie zawiera dla mnie zbyt wielu [za dużo] informacji. (pytanie: 9)	1,65	W większości tak
W informacjach dotyczących przygotowania i podawania leku nie brakuje żadnych informacji. (pytanie: 13)	1,26	Tak
Opinie dotyczące zrozumiałości instrukcji użytkowania		
Treść instrukcji użytkowania sekcja 3 jest łatwa do zrozumienia. (pytanie: 4)	1,70	W większości tak
W instrukcjach użycia nie użyto skomplikowanych zdań. (pytanie: 7)	1,47	Tak
Każde słowo w tej instrukcji obsługi było zrozumiałe (pytanie: 12)	1,30	Tak
Instrukcja użytkowania zawiera tylko dokładne informacje. (pytanie: 14)	1,25	Tak
Opinie dotyczące jasności i struktury instrukcji użytkowania		
Informacje wymagane w części 1 kwestionariusza były łatwe do znalezienia. (Pytanie 1)	1,24	Tak
Opinie dotyczące czytelności instrukcji użytkowania		
Litery są dla mnie wystarczająco duże. (pytanie 3)	1,38	Tak
Kontrast między kolorem liter i papieru sprzyja czytelności. (pytanie: 6)	1,26	Tak
Tekst jest dla mnie łatwy do odczytania. (pytanie: 10)	1,19	Tak

Odpowiedzi na każde z pytań w powyższej tabeli były pozytywne, ponieważ instrukcja użytkowania jest jasna, łatwa do odczytania, zrozumienia i niezbyt obszerna. Wyniki te zostały ponownie

potwierdzone w wolnym polu kwestionariusza, gdzie uczestnicy chwalili następujące aspekty instrukcji użytkowania [13]:

- przejrzysty projekt; zwłaszcza ilustracje (12 osób);
- dobra zrozumiałość (8 osób);
- dobry porządek informacji (4 osoby);
- zawarcie wszystkich wymaganych informacji (2 osoby);
- brak negatywnych uwag – brak krytyki (12 osób).

(Uwaga: niektórzy wolontariusze wyrazili więcej niż jedną pozytywną opinię).

Jednak w głównym badaniu sześciu ochotników skrytykowało także dużą ilość tekstu w instrukcjach użycia konestatu alfa w wolnym polu tekstowym. Trzech ochotników nie było zadowolonych z rozmiaru ulotek dołączonych do opakowania, jeden zasugerował użycie małej książeczki zamiast dużego arkusza papieru [13].

Podsumowując: Wyniki pokazują, że pacjenci i opiekunowie są w stanie prawidłowo przygotować i podać roztwór konestatu alfa, postępując zgodnie z instrukcją użycia zawartą w ulotce dołączonej do opakowania.

5.7. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KONESTATU ALFA STOSOWANEGO SAMODZIELNIE/W DOMU – BADANIA OBSERWACYNE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano następujące badania, w których konestat alfa podawano samodzielnie/w warunkach domowych:

- badanie jednoramienne, obserwacyjne: Farkas 2015-2018/Veszeli 2017 [14]-[16];
- badanie jednoramienne, obserwacyjne, prospektywne: Andrasi i wsp. 2020/2019 [17]-[18];
- badanie jednoramienne, obserwacyjne: Manson i wsp. 2014 [19];
- badanie obserwacyjne – opis 2 przypadków: Farkas i wsp. 2014 [20]-[21];
- badanie obserwacyjne – opis przypadku: Dang i wsp. 2019 [22]
- badanie obserwacyjne – opis przypadku: Grivcheva-Panovska i wsp. 2020 [23]-[24].

Rezultaty z ww. badań przedstawiono poniżej.

Farkas 2015-2018/Veszeli 2017 [14]-[16]

Badanie obserwacyjne, jednoramienne przeprowadzone w populacji 7 [14], [15] pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esteraazy (danych z referencji [16] nie analizowano, ponieważ były nieaktualne i dotyczyły mniejszej liczby pacjentów, N=6).

Chorzy stosowali w warunkach domowych konestat alfa w dawce 2100 j w leczeniu ataków obrzęku, przy czym nie podano czy dawkowanie było dostosowane do masy ciała pacjentów (zgodnie z ChPL Ruconest [109] zalecana dawką jest 50 j/kg, co odpowiada 2100 j dla osoby o masie ciała 42 kg). Nie podano danych na temat długości okresu obserwacji pacjentów. Nie sprecyzowano wprost, że pacjenci podawali lek samodzielnie, przy czym uzyskane wyniki oraz fakt samodzielnego raportowania wyników dla wszystkich punktów końcowych wskazują, że było to podanie przez pacjenta/opiekuna.

W referencjach [14], [15] podano również wyniki dla pacjentów, którzy stosowali konestat alfa w ramach profilaktyki przed zabiegami medycznymi czy leczenia rumienia brzeżnego – z uwagi na to, że takie wskazania nie stanowiły celu niniejszej analizy klinicznej, skupiono się jedynie na danych związanych z leczeniem ostrych ataków HAE.

W referencji [14] z 2018 roku podano najnowsze wyniki dla 421 ataków leczonych u 7 pacjentów, natomiast w referencji [15] z 2017 roku przedstawiono wyniki dla 367 ataków u 7 pacjentów. Najwięcej ataków zlokalizowanych było w obrębie brzucha i podskórnie [15]. Pacjenci samodzielnie oceniali efekty terapii i wystąpienie zdarzeń nieporządkanych.

Skuteczność kliniczna na podstawie najnowszych danych z referencji [14]

- czas od wystąpienia objawów ataku do podania konestatu alfa [mediana; min-max]: 90,0 minut [0,0-2910,0];

- nasilenie ataku w skali VAS [mediana; min-max]: 62,0 mm [10,0-99,0];
- czas do wystąpienia poprawy objawów obrzęku [mediana; min-max]: 60,0 min [0,0-1320,0];
- czas do całkowitego ustąpienia obrzęku [mediana; min-max]: 820,0 min [60,0-4320,0];
- czas od początku ataku do podania konestatu alfa był skorelowany z czasem do osiągnięcia najniższej wartości pogorszenia ($R = 0,1929$, $p < 0,0001$), do początku poprawy ($R = 0,2370$, $p < 0,0001$) i do całkowitego ustąpienia objawów ($R = 0,3322$, $p < 0,0001$);
- podanie kolejnej dawki konestatu alfa było konieczne w przypadku 12/421 (2,9%) ataków, a trzeciej w 1/421 (0,2) ataki;
- średnie satysfakcja z leczenia wynosiła 93,9 mm w skali VAS.

Profil bezpieczeństwa na podstawie najnowszych danych referencji [14]

Nie odnotowano nawrotu ataku obrzęku jak również związanych z zastosowaniem konestatu alfa systemowych działań niepożądanych.

Andrasi i wsp. 2020/2019 [17]-[18]

Badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne przeprowadzone w populacji 21 pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy, u których stosowano konestat alfa w celu leczenia ostrych ataków obrzęku i 9 osób, u których analizowana interwencja stosowana była w celu krótkoterminowej profilaktyki.

W publikacji [17] podano również wyniki dla pacjentów, którzy stosowali konestat alfa w ramach profilaktyki przed zabiegami medycznymi czy sytuacjami mogącymi wywołać atak obrzęku – z uwagi na to, że takie wskazania nie stanowiły celu niniejszej analizy klinicznej, skupiono się jedynie na danych związanych z leczeniem ostrych ataków HAE.

Chorzy po wystąpieniu ostrego ataku obrzęku stosowali w warunkach domowych konestat alfa w dawce 50 j/kg masy ciała (dla osób o masie ciała < 84 kg; 4200 j u osób o masie ciała ≥ 84 kg), a więc zgodnie z zaleceniami w ChPL Ruconest [109]. Pacjenci samodzielnie oceniali efekty terapii i wystąpienie zdarzeń niepożądanych; nie przedstawiono szczegółowych danych na temat długości okresu obserwacji dla danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa, przy czym ogólny okres zbierania danych od 21 pacjentów w badaniu wynosił 6 lat (od stycznia 2013 do stycznia 2019). Nie sprecyzowano wprost, że pacjenci podawali lek samodzielnie, przy czym uzyskane wyniki oraz fakt samodzielnego raportowania wyników dla wszystkich punktów końcowych wskazują, że było to podanie przez pacjenta/opiekuna.

Ogółem leczono 544 ataki obrzęku u 21 pacjentów z HAE (stosunek kobiet do mężczyzn: 15/6), spośród których 240 zlokalizowane były podskórnie, 231 podśluzówkowo (217 w obrębie przewodu pokarmowego i 14 - górnych dróg oddechowych), a pozostałe w mieszanych lokalizacjach.

Skuteczność kliniczna [17]-[18]

- czas od wystąpienia objawów ataku do podania konestatu alfa [mediana, min-max]: 90,0 min [0-340];
- nasilenie ataku w skali VAS [mediana; min-max]: 60 mm [2,0-100];
- zaprzestanie pogarszania się objawów ataku obrzęku [mediana; min-max]: 30 min [0-1290];
- czas do wystąpienia poprawy objawów obrzęku po podaniu konestatu alfa [mediana; min-max]: 60 min [0,0-1320,0];
- czas do całkowitego ustąpienia obrzęku od momentu podania konestatu alfa [mediana; min-max]: 730,0 min [60,0-4770,0];
- odstęp czasu pomiędzy wystąpieniem napadu HAE a podaniem konestatu alfa korelował z czasem do ustąpienia nasilania objawów ($r = 0,171$, $p = 0,0001$), z czasem do wystąpienia poprawy objawów ($r = 0,2053$, $p < 0,0001$) i czasem do całkowitego ustąpienia objawów ($r = 0,2805$, $p < 0,0001$);
- konieczność podania kolejnej dawki leku: w 16 napadach (16/544; 2,9%) u 6 pacjentów (28,6%) konieczne było podanie drugiej dawki konestatu alfa, a trzecia iniekcja była wymagana tylko w przypadku jednego ataku HAE. Wielokrotne podawanie było uzasadnione brakiem poprawy lub niepełnym ustąpieniem objawów. Ataki wymagające wielokrotnych wstrzyknięć: 3 podskórne, 7 podśluzówkowe i 6 mieszane. Atak, który wymagał podania 3 zastrzyków, miał charakter mieszany. W tych atakach czas do podania nie różnił się znacząco od innych typów ($p = 0,4737$). Ocena nasilenia ataku w skali VAS przed początkowym leczeniem, nie różniła się istotnie ($p = 0,1662$) dla tych ataków w porównaniu do ataków wymagających tylko jednego wstrzyknięcia konestatu alfa;
- satysfakcja z leczenia oceniana w skali VAS (0-100 mm): średnia 93,36 mm; 55% pacjentów oceniło satysfakcję z leczenia na średnio 85 mm; średnia satysfakcja z leczenia została oceniona na >70 mm przez 62% chorych, a 3/21 pacjentów oceniło satysfakcję z leczenia na najwyższym możliwym poziomie 100 mm;
- satysfakcja z leczenia w skali od 1-10: średnio 9,429.

Biorąc pod uwagę trzy lokalizacje ataków obrzęku (podskórne, podśluzówkowe lub mieszane), wykazano istotną statystycznie ($p < 0,0001$) różnicę w czasie do ustąpienia objawów między napadami podskórnymi i podśluzówkowymi. Mediana czasu do ustąpienia wyniosła 930,0 min w przypadku ataków podskórnych i 600,0 min w przypadku napadów podśluzówkowych. W odniesieniu do napadów mieszanych czas do ustąpienia nie różnił się istotnie w porównaniu z pozostałymi dwoma lokalizacjami (mieszane vs. podskórne: $p = 0,1801$, mieszane vs. podśluzówkowe: $p = 0,0666$).

Analizując poszczególne miejsca pod względem czasu do podania konestatu alfa, stwierdzono istotną statystycznie ($p = 0,0006$) różnicę między napadami podśluzówkowymi (mediana: 60,0 min) i napadami podskórnymi (mediana: 92,5 min). Różnica w czasie do podania była istotna statystycznie również ($p = 0,0039$) między napadami mieszanymi (mediana: 120,0 min) i podśluzówkowymi (60,0 min). Pod tym względem nie było znaczącej różnicy między napadami podskórnymi i mieszanymi.

W obserwowanych napadach HAE wartości BMI pacjentów nie wykazały istotnej statystycznie korelacji z czasem do poprawy lub czasem do ustąpienia objawów obrzęku (BMI vs czas do poprawy $p = 0,5091$, BMI a czas do ustąpienia $p = 0,8573$).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w czasie do ustąpienia objawów ataku w zależności od liczby leczonych ataków:

- 1 i 16. ataku ($p > 0,9999$),
- 1 i 40. ataku ($p = 0,8750$),
- 1 i 100 ataku ($p = 0,5000$), a także między:
- 2 a 16 atakiem ($p = 0,8750$);
- 2 a 40 atakiem ($p = 0,1250$),
- 2 i 100 atakiem ($p = 0,7500$).

Liczba pacjentów uwzględnionych w porównaniach wynosiła od pięciu do 16 i czterech dla ≥ 40 podań konestatu alfa.

Profil bezpieczeństwa [17]

- łagodne działania niepożądane możliwie związane z zastosowanym leczeniem: 5/21 (23,8%) chorych; w czasie 18/544 ataków (3,3%); działania niepożądane obejmowały: zmęczenie i dyskomfort żołądkowo-jelitowy (1 pacjent), zmęczenie, zawroty głowy i uczucie ciepła na ramieniu, na którym była iniekcja (1 pacjent), dyskomfort żołądkowo-jelitowy (1 pacjent), zmęczenie (1 pacjent), zawroty głowy (1 pacjent).
- nie odnotowano poważnych lub miejscowych reakcji alergicznych.

Manson i wsp. 2014 [19]

Badanie obserwacyjne, jednoramienne, z założenia prospektywne (przy czym części wyników zebrano retrospektywnie) przeprowadzone w populacji 11 pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym (10 osób z HAE typu I lub II i jedna z nabytym obrzękiem naczynioruchowym). Chorzy wcześniej stosowali różne terapie doraźne - koncentrat inhibitora C1 esterazy lub ikatybant z powodu częstych ataków (z różnym skutkiem) lub woleli unikać stosowania preparatów krwiopochodnych lub wymagali częstego podawania leku, a więc były to osoby znacznie obciążone lub wymagające zintensyfikowanej terapii.

Po wystąpieniu ostrego ataku obrzęku, chorzy (większość) stosowali w warunkach domowych po wcześniejszym przeszkoleniu konestat alfa w dawce 2100 j lub 4200 j:

- 7 pacjentów o masie ciała 80-125 kg stosowało dawkę 4200 j (zgodnie z zaleceniami w ChPL Ruconest [109]);
 - 3 pacjentów o masie ciała 68-76 kg stosowało dawkę 2100 j, a więc za niską w stosunku do masy ciała;
 - 1 pacjent o masie ciała 70 kg stosował dawkę 4200 j a więc za wysoką w stosunku do masy ciała.
- Pacjenci samodzielnie oceniali efekty terapii i wystąpienie zdarzeń niepożądanych; nie przedstawiono szczegółowych danych na temat długości okresu obserwacji dla danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa. Ogółem leczono 23 ataki obrzęku u 11 chorych (w tym 22 ataki u 10 pacjentów z HAE).

Skuteczność kliniczna

- w wyniku terapii konestatem alfa u wszystkich pacjentów wystąpiła odpowiedź na leczenie (rozpoczęcie poprawy objawów obrzęku) w ciągu 2 godzin po jego podaniu;
- w większości przypadków czas do wystąpienia oznak poprawy obrzęku po podaniu konestatu alfa był porównywalny z wcześniejszymi podaniami koncentratu inhibitora C1 esterazy; u 4 pacjentów efekt po zastosowaniu konestatu alfa był szybszy;
- czas do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku był bardzo zróżnicowany wśród leczonych pacjentów -dla konestatu alfa od 1 godziny do 7 dni; dla koncentratu inhibitora C1 esterazy: 1 godz. do 3 dni; w przypadku 5 pacjentów konestat alfa powodował szybsze ustąpienia obrzęku, w przypadku 5 – efekty były porównywalne, a w przypadku 1 – konestat alfa działał z większym opóźnieniem;
- u 4 chorych wystąpił nawrót obrzęku w ciągu 7-48 godzin po podaniu konestatu alfa: 3 z nich ogólnie bardzo często doświadczało ataków HAE (co może wskazywać, że incydenty te były nowymi atakami HAE) a jedna osoba miała obrzęk nabyty.

Tabela 56. Czas do wystąpienia oznak poprawy objawów obrzęku i czas do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku po terapii konestatem alfa i koncentratem inhibitora C1 esterazy [19].

Pacjent	Liczba ataków leczonych konestatem alfa	Dawka konestatu alfa	Czas do wystąpienia oznak poprawy obrzęku po podaniu konestatu alfa	Czas do całkowitego ustąpienia obrzęku po podaniu konestatu alfa	Średni czas do wystąpienia oznak poprawy obrzęku po podaniu pdC1-INH	Średni czas do całkowitego ustąpienia obrzęku po podaniu pdC1-INH
1	1	4200 j	30 min	6-8 godz.	30-60 min (1500 j)	6 godz (1500 j)
2	2	2100 j 2100 j	Bd	18 godz. 2 godz.	30 min	3-7 godz (1000 j)
3	6	4200 j	30 min	1-1,5 godz.	30 min (1 000 j) 20 min (2500 j)	1 godz (1000 j) 1,5 godz (1500 j)
4	6	4200 j	1 godz.	6 godz.	2 godz. (1000 j)	2 dni (1000 j)

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Pacjent	Liczba ataków leczonych konestatem alfa	Dawka konestatu alfa	Czas do wystąpienia oznak poprawy obrzęku po podaniu konestatu alfa	Czas do całkowitego ustąpienia obrzęku po podaniu konestatu alfa	Średni czas do wystąpienia oznak poprawy obrzęku po podaniu pdC1-INH	Średni czas do całkowitego ustąpienia obrzęku po podaniu pdC1-INH
				6 godz.	1 godz (2 000 j)	1,5 godz (2000 j)
5	1	4200 j	2 godz.	18 godz.	>4 godz. (1500 j)	2 dni (1500 j)
6	3	4200 j 4200 j 4200 j	<30 min <30 min <30 min	7 dni 7 dni 7 dni	1 godz (2000 j)	2-3 dni (2000 j)
7	2	4200 j 4200 j	10-15 min 1 godz.	3-4 godz. 2-3 godz.	3-4 godz (1000 j) 1-2 godz (1500 j)	24-36 godz (1000 j) 12-14 godz. (1500 j)
8	1	2100 j	1 godz.	12 godz.	1 godz (1500 j)	3-4 godz.
9	1	2100 j	1 godz.	3 godz.	1 godz (1500 j)	3-4 godz.
10	1	4200 j	1 godz.	3 godz.	1 godz (1500 j) 1 godz (2000 j) 1 godz (2500 j)	3 godz (1500 j) 3 godz (2000 j) 3 godz (2500 j)
11#	1	4200 j	<1 godz.	1 godz.	30 min (2500 j)	4-24 godz

C1-INH – osoczipochodny koncentrat inhibitora C1 esterazy; *wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji; # pacjent z nabytym obrzękiem naczynioruchowym.

Wszystkie 23 ataki (100%) leczono pojedynczą dawką konestatu alfa.

Pięciu z jedenastu (45,5%) pacjentów kontynuowało stosowanie konestatu alfa jako głównego leku w czasie napadów HAE. Powody, dla których chorzy preferowali konestat alfa nad koncentratem inhibitora C1 esterazy w tym badaniu były następujące:

- mniej fiolek do przygotowania do samodzielnego podania (wszyscy pacjenci),
- fakt, że nie jest to preparat krwiopochodny (2 pacjentów);
- szybsze ustąpienie objawów (2 pacjentów).

Sześciu pacjentów, nie kontynuowało leczenia konestatem alfa, w tym: 4 chorych, u których wystąpiły nawroty, matka pacjenta, u którego wystąpił nawrót, oraz jeden pacjent, w odczuciu którego zastosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy wiązało się z pełniejszym ustąpieniem ataków.

Profil bezpieczeństwa

Wszyscy pacjenci dobrze tolerowali terapię konestatem alfa, bez zdarzeń niepożądanych.

Farkas i wsp. 2014 [20]-[21]

Opis dwóch przypadków pacjentek z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, które wołały zastosować konestat alfa zamiast osoczipochodnego koncentratu inhibitora C1 esterazy, ze względów religijnych. Analizowana interwencja podawana była w dawce 2100 j, a więc niższej niż zalecana w ChPL Ruconest [109] (26 j/kg dla pierwszej pacjentki i 32,3 j/kg u drugiej pacjentki). Konestat alfa podawano w domu – przez lekarza lub samodzielnie przez pacjentki (w przypadku 8 ataków z uwagi na ich poważne nasilenie lub wystąpienie w nocy).

Nie podano dokładnych danych co do długości okresu obserwacji; ogólnie analizowane ataki obrzęku występowały od stycznia do września 2013 roku. Pacjentki samodzielnie oceniały efekty terapii i wystąpienie zdarzeń niepożądanych w odpowiednio opracowanym kwestionariuszu. Ogółem leczono 65 ataków u wspomnianych pacjentek; 33 ataki zlokalizowane były podśluzówkowo, 17 podskórnie a 15 w mieszanych lokalizacjach. Mediana nasilenia ataków wynosiła 66 mm w skali VAS [min-max: 10-98 mm].

Skuteczność kliniczna – uwzględniono najnowsze dane z referencji [20]

- czas od rozpoczęcia ataku do podania konestatu alfa [mediana; min; max]: 60 min [0-780];
- czas do podania konestatu alfa do zaprzestania pogarszania objawów obrzęku [mediana; min; max]: 15 min [0-180 min];
- czas od podania konestatu alfa do rozpoczęcia zauważalnej poprawy objawów obrzęku [mediana; min; max]: 30 min [10-270 min];
- czas od podania do konestatu alfa do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku [mediana; min; max]: 540 min [100-3525];
- podanie kolejnej dawki konestatu alfa było konieczne w przypadku 2/65 (3,1%) ataków, z uwagi na niesatysfakcjonującą odpowiedź na leczenie; po podaniu drugiej dawki leku objawy ustępowały.

Tabela 57. Skuteczność konestatu alfa u 2 pacjentek z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchomym [20].

Punkt końcowy	Pacjentka 1	Pacjentka 2	Pacjentka 1 i 2
Liczba leczonych ataków	25	40	65
Nasilenie ataku w skali VAS; średnia (SD)	60,64 (25,89)	60,18 (16,47)	60,35 (20,41)
Czas od rozpoczęcia objawów ataku do podania konestatu alfa; mediana [25-75% percentyla] [min]	135,00 [45,00; 210,00]	35,00 [22,50; 161,30]	60,00 [30,00; 195,00]
Czas od podania konestatu alfa do zaprzestania pogarszania objawów obrzęku ; mediana [25-75% percentyla] [min]	30,00 [15,00; 45,00]	15,00 [10,00; 18,75]	15,00 [10,00; 30,00]
Czas od podania konestatu alfa do rozpoczęcia poprawy obrzęku; mediana [25-75% percentyla] [min]	55,00 [30,00; 97,50]	30,00 [25,00; 40,00]	30,00 [30,00; 60,00]
Czas od podania konestatu alfa do całkowitego ustąpienia obrzęku; mediana [25-75% percentyla] [min]	1000,00 [691,30; 1403,0]	300,00 [180,00; 540,00]	540,00 [285,00; 990,00]

Analizując napady leczone konestatem alfa w zależności od lokalizacji, wykazano istotne statystycznie różnice (test Kruskala-Wallisa) między lokalizacjami obrzęku a czasem, w którym objawy przestały się nasilać ($p=0,0006$), czasem do zauważalnej poprawy ($p=0,0004$) i czasem do całkowitego ustąpienia

ataków ($p < 0,0001$). Najkrótszy czas do wystąpienia poprawy i całkowitego ustąpienia objawów zaobserwowano podczas napadów podśluzówkowych.

Czas od początku ataku do podania konestatu alfa korelował z czasem do ustąpienia nasilenia objawów ($R=0,3212$; $p=0,0096$) oraz z czasem do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku ($R=0,4774$; $p < 0,0001$).

Tabela 58. Skuteczność konestatu alfa u 2 pacjentek z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym – w zależności od lokalizacji obrzęku.

Punkt końcowy	Ataki podskórne, N=17	Ataki podśluzówkowe, N=33	Lokalizacja mieszana, N=15
Czas od rozpoczęcia objawów ataku do podania konestatu alfa; mediana [25-75% percentyla] [godz.]	1,83 [0,75; 4,33]	0,50 [0,29; 2,50]	2,00 [0,50; 8,00]
Czas od podania konestatu alfa do zaprzestania pogarszania objawów obrzęku; mediana [25-75% percentyla] [godz.]	0,50 [0,29; 1,08]	0,25 [0,17; 0,29]	0,25 [0,17; 0,38]
Czas od podania konestatu alfa do rozpoczęcia widocznej poprawy obrzęku; mediana [25-75% percentyla] [godz.]	1,00 [0,50; 2,17]	0,50 [0,33; 0,67]	0,5 [0,50; 1,25]
Czas od podania konestatu alfa do całkowitego ustąpienia obrzęku; mediana [25-75% percentyla] [godz.]	20,00 [13,04; 30,16]	4,83 [3,00; 9,62]	8,50 [5,37; 17,5]

Żadna z pacjentek nie doświadczyła nawrotów obrzęku w ciągu 48 godzin.

Nie wykazano istotnej korelacji między częstością podawania konestatu alfa a czasem od wystąpienia ataku do całkowitego ustąpienia objawów (czas ten nie wydłużał się w ciągu 10 kolejnych podań).

Średnia satysfakcja pacjentek z leczenia podczas 65 ataków wynosiła 93,14 mm w skali VAS.

Profil bezpieczeństwa – uwzględniono najnowsze dane z referencji [20]

Nie odnotowano systemowych działań niepożądanych związanych z zastosowanym lekiem, nawet w czasie wielokrotnych podań konestatu alfa. Jedna z pacjentek doświadczyła łagodnego bólu głowy po jednym z podań, który ustąpił w ciągu 2 godz. U żadnej z pacjentek nie stwierdzono przeciwciał IgE przeciwko sierści królika po 10 leczonych atakach.

Dang i wsp. 2019 [22]

Opis przypadku 23-letniej pacjentki, u której po wystąpieniu licznych dolegliwości zdiagnozowano dwie rzadkie choroby: zespół Ehlersa-Danlosa i dziedziczny obrzęk naczynioruchowy typu I. Przed rozpoczęciem leczenia chora w ciągu roku wymagała około 100 wizyt/przyjęć do szpitala z powodu nawracających objawów obu chorób.

Terapia HAE:

Z uwagi na częste ataki obrzęku pacjentka rozpoczęła terapię profilaktyczną koncentratem ludzkiego inhibitora C1 esteraazy (Cinryze® w dawce 1000 j co 3–4 dni). Została również przeszkolona w zakresie samodzielnego wstrzykiwania konestatu alfa (Ruconest®; brak informacji o dawkowaniu) w celu leczenia ostrych ataków w domu. Kiedy ataki nie były możliwe do opanowania w domu, miejscowemu szpitalowi przekazano plan leczenia.

Po rozpoczęciu terapii profilaktycznej koncentratem ludzkiego inhibitora C1 esteraazy (Cinryze®), chora odnotowało poprawę jakości życia i redukcję liczby dni w czasie których odczuwała objawy choroby; jej wskaźnik hospitalizacji obniżył się 10-krotnie. Większość ostrych ataków obrzęku była z powodzeniem leczona za pomocą samodzielnych iniekcji konestatu alfa.

W opinii pacjentki konestat alfa pomaga, ale czasami działa przez kilka godzin, a następnie obrzęk powraca z powodu powtarzającego się urazu. Jednak ogólnie rzecz biorąc, jej HAE jest znacznie lepiej kontrolowane do tego stopnia, że może uniknąć wizyty w szpitalu i ma lepszą jakość życia, co nigdy wcześniej nie miało miejsca.

Grivcheva-Panovska i wsp. 2020 [23]-[24]

W badaniu opisano przypadek pacjentki z rozpoznaniem HAE typu I w wieku 21 lat. W roku 2015 chora doświadczyła 19 ataków obrzęku a w roku 2016 – 14 ataków. Chora nie stosowała terapii profilaktycznej. W wieku 23 lat pacjentka zaszła w pierwszą ciążę w czasie której doświadczyła 30 ataków (brzusznym, twarzowym i obwodowym).

W 38. tygodniu ciąży u chorej wystąpił atak w obrębie twarzy, którego objawy uległy poprawie w ciągu 15 min po samodzielnym podaniu 50 j./kg konestatu alfa (dawka całkowita 3500 j.; dawkowanie zgodne z ChPL Ruconest® [109]), ale wkrótce potem wystąpiły nietypowe odczucia w jamie brzusznej (bez odczucia bólu i nudności związanych zwykle z przebiegiem ataku brzuszego). Ultrasonografia wykryła obrzęk wargi dolnej płodu (ok. 3 razy większa od normalnej) i obrzęk kończyn. W badaniu przedmiotowym matki stwierdzono poszerzenie szyjki macicy, wskazujące na końcowe etapy porodu. Dwie godziny po leczeniu napadu HAE chora spontanicznie urodziła zdrowego synka (8-9 punktów w skali Apgar). Zdjęcia wykonane w ciągu 2 minut od porodu wykazały ustąpienie obrzęku twarzy niemowlęcia, a obrzęk kończyn ustąpił w ciągu 30 minut. 10 minut po porodzie obrzęk twarzy matki prawie całkowicie ustąpił. Dziesięć miesięcy po urodzeniu analiza genetyczna potwierdziła, że niemowlę miało HAE typu I. Był to więc pierwszy udokumentowany przypadek ataku HAE w macicy. Leczenie matki konestatem alfa było skuteczne w przypadku ataków matki i płodu, a obrzęk ustąpił w ciągu około 2 do 2,5 godzin u obydwójga.

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono w niniejszym rozdziale 9 badań klinicznych o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, w tym:

- 1 badanie jednoramienne, otwarte, fazy II przeprowadzone jedynie w populacji pediatrycznej pacjentów z HAE: Reshef i wsp. 2019 [25]-[30];
- 2 badanie jednoramienne, otwarte, stanowiące fazy przedłużone badań RCT o akronimie C1 1205-01 [32], [2] oraz C1 1310 [33]-[36];
- 1 badanie/analizę opartą na badaniach klinicznych Relan i wsp. 2009 [37]/Baboeram i wsp. 2010 [38];
- 5 badań jednoramiennych, obserwacyjnych: Valerieva i wsp. [39], [40]/Hakl i wsp. 2017-2019 [41]-[44], [45], Hakl i wsp., 2017 [46], Zanichelli i wsp., 2015 [47], Bernstein i wsp., 2019 [48], Bernstein i wsp., 2018 [49]/ Moldovan i wsp., 2018 [50].

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 13 badań klinicznych o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Odnaleziono:

- 1 badanie jednoramienne, otwarte o akronimie I.M.P.A.C.T.2 [53], [56]-[62] stanowiące kontynuację (fazę OLE) badania RCT o akronimie I.M.P.A.C.T.1;
- 3 badania z grupą kontrolną: Squeglia i wsp., 2016 [63] i Spanò i wsp., 2018 [64], Federici i wsp., 2018 [67], Zanichelli i wsp., 2015 [68]
- 9 badań jednoramiennych, obserwacyjnych: Dempster, 2018 [65], Demir i wsp. 2019 [66], Petraroli i wsp., 2015 [69], Zachinelli i wsp., 2018 [70], Fox i wsp. 2017 [71], Busse i wsp., 2017 [72], Farkas i wsp., 2016 [73], Farkas i wsp., 2013 [74], Kreuz i wsp., 2012 [75].

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 25 badań klinicznych o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania ikatybantu w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Odnaleziono:

- 3 badania otwarte, bez grupy kontrolnej stanowiące kontynuacje (fazy OLE) badań RCT o akronimach FAST-1 [81], [76], FAST-2 [82], [76] i FAST -3 [83], [79], [80];

- 22 badania jednoramienne, głównie obserwacyjne: Farkas i wsp. 2012 [84], Bork i wsp. 2007 [85], Maurer i wsp. 2013/2014 [86]-[87], Aberer i wsp. 2014 [88], Boccon-Gibod i wsp. 2012 [89], Campos i wsp. 2014 [90], Krause i wsp. 2010 [91], Maurer i wsp., 2019 [92], Zanichelli i wsp., 2017 [93], Longhurst i wsp., 2017 [94], Fernandez de Rojas i wsp., 2015 [95], Caballero i wsp., 2018 [96], Aberer i wsp., 2017 [97], Longhurst i wsp., 2015 [98], Longhurst i wsp., 2016 [99], Longhurst i wsp., 2018 [100], Toubi i wsp., 2018 [101], Otani i wsp., 2017 [102], Farkas i wsp., 2017 [103], Hinde i wsp., 2020 [104], Honda i wsp., 2021 [105], Bygum i wsp., 2019 [106].

Dodatkowo w niniejszym rozdziale omówiono wyniki badania RCT FAST-2 [76]-[78], z uwagi na porównanie z komparatorem (kwasem transksamowym) umożliwiającym analizę pod kątem przeprowadzenia porównania pośredniego względem konestatu alfa.

Charakterystyka oraz szczegółowe wyniki i wnioski z ww. badań o niższej wiarygodności znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.7). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione poniżej.

6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Podsumowanie wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dla konestatu alfa

Tabela 59. Zestawienie metodyki badań o niższej wiarygodności dla konestatu alfa.

Badanie [ref.]	Typ badania	Populacja	Interwencja	Okres leczenia/obserwacji
Reshef i wsp. 2019 [25]-[30]	Eksperymentalne, fazy II, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, jednoramienne	Pacjenci w wieku 2-13 lat, z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy, N=20.	konestat alfa 50 j./kg/ m.c.; maksymalnie 4200 j, jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku (za zgodą badacza możliwość podania dodatkowej dawki konestatu alfa w ciągu 24 godzin)	<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 (97) dni dla oceny bezpieczeństwa.
Faza przedłużona/ kontynuacja (OLE) badania o akronimie C1 1205-01 [31], [32], [2]	Eksperymentalne, fazy II, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, jednoramienne	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy, N=62.	konestat alfa 50 j./kg.m.c; jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku (z możliwością podania kolejnej dawki za zgodą badacza w ciągu 4 godzin od	<u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego (z możliwością podania kolejnej dawki). <u>Okres obserwacji:</u>

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Badanie [ref.]	Typ badania	Populacja	Interwencja	Okres leczenia/obserwacji
			pierwszej dawki).	24 godziny dla oceny skuteczności, 90 dni dla oceny bezpieczeństwa.
Faza przedłużona/ kontynuacja (OLE) badania o akronimie C1 -1310 [33]-[36]	Eksperymentalne, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, jednoramienne	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy, N=44.	konestat alfa 50 j./kg.m.c; jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku u osób o masie ciała do 84 kg; 4200 j u osób o masie ciała ≥84 kg (z możliwością podania kolejnej dawki za zgodą badacza w ciągu 1 godziny od pierwszej dawki).	Okres leczenia: jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego (z możliwością podania kolejnej dawki). Okres obserwacji: 24 godziny dla oceny skuteczności, 90 dni dla oceny bezpieczeństwa.
Relan i wsp. 2009 [37]/Baboeram i wsp. 2010 [38]	Badanie lub analiza oparta na badaniach klinicznych z zastosowaniem konestatu alfa	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym oraz zdrowi ochotnicy. Pacjenci z HAE: N=139.	konestat alfa (brak danych na temat dawkowania)	<u>Okres leczenia:</u> Prawdopodobnie jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego. <u>Okres obserwacji:</u> dla oceny bezpieczeństwa: 20 dni przed podaniem leku i 90 dni po podaniu leku.
Rejestr europejski dla konestatu alfa:Valerieva i wsp. [39], [40]/ Hakl i wsp 2017- 2019 [41]-[44], [45]*	Jednoramienne, wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, N=71	Konestat alfa dawce 50 j./kg m.c. lub 1 albo 2 fiołki po 2 100 j. (dawka średnia: 3 307 j. (43,3 j./ kg)	Pod uwagę brano dane zawarte w europejskiej bazie danych, od 1 lipca 2011 do 1 grudnia 2019
Rejestr czeski - Hakl i wsp., 2017 [46]	Jednoramienne badanie obserwacyjne.	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, z napadami w obrębie krtani, N=18	Konestat alfa - Mediana dawki całkowitej - 2100 j. (zakres 2100- 4200 j.).	Pod uwagę brano dane pacjentów zawarte w bazie <i>Czech National Registry of Primary Immunodeficiencies</i> , od marca 2012 do grudnia 2016
Zanichelli i wsp., 2015 [47]	Jednoramienne badanie obserwacyjne	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, N=12	Konestat alfa, 50 j./kg (2 ataki brzuszne – podano niższą dawkę)	b.d.
Bernstein i wsp., 2019 [48]	Jednoramienne badanie obserwacyjne	Ciężarne pacjentki z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, N=14	Konestat alfa (2 100-4 200 j.)	Obserwacja do zakończenia ciąży
Bernstein i wsp., 2018 [49]/ Moldovan i wsp., 2018 [50]*	Jednoramienne, wieloośrodkowe (ośrodki w USA i Europie) badanie obserwacyjne	Ciężarne pacjentki z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, N=10	Konestat alfa (2 100-4 200 j.)	Obserwacja do zakończenia ciąży

j. – jednostka; *badanie opisane zostało w kilku publikacjach (Valerieva i wsp. [39], Valerieva i wsp. [40], Hakl i wsp., 2019 [41], 2018 [42], 2017 [43], [44]), jednak z uwagi na to, że w referencji [39] zawarto dane najnowsze oraz dotyczące najszerszego zakresu czasowego i największej liczby ataków, skuteczność i bezpieczeństwo konestatu alfa opisane zostały przede wszystkim na jej podstawie; *badanie zostało opisane w dwóch publikacjach (Bernstein i wsp., 2018 [49] i Moldovan i wsp., 2018 [50]), jednak z uwagi na to, że w referencji [49] pod uwagę brano większą liczbę pacjentek skuteczność i bezpieczeństwo konestatu alfa opisane zostały przede wszystkim na jej podstawie.

Tabela 60. Zestawienie wyników z najważniejszych punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa z badań o niższej wiarygodności dla konestatu alfa.

Badanie [ref.]	Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku	Czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku lub całkowitego ustąpienia obrzęku	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	Odsetek pacjentów którym podano terapię ratunkową	Odsetek pacjentów ze zdarzeniami lub działaniami niepożądanymi
Reshef i wsp. 2019 [25]-[30]	Czas [mediana] do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku (obniżenie nasilenia objawów obrzęku o co najmniej 20 mm w skali VAS, względem wartości wyjściowej, na dwóch kolejnych ocenach rodzica/opiekuna pacjenta) [95% CI; minuty]: Dla wszystkich 73 ataków: 60,0 min [60,6; 65,0].	Czas [mediana] do całkowitego ustąpienia obrzęku (we wszystkich lokalizacjach; w ocenie pacjenta) [95% CI; minuty]: Dla wszystkich 73 ataków: 262,5 min [220,0; 535,0]	b.d.	3 ataki (4,1%) wymagały podania drugiej dawki konestatu alfa. 17/73 (95,9%) ataków HAE było leczonych pojedynczym podaniem konestatu alfa	Zdarzenia niepożądane: 11/20 (55,0%) pacjentów. Działania niepożądane (prawdopodobne): 2/20 (10,0%)
Faza przedłużona / kontynuacja (OLE) badania o akronimie C1 1205-01 [31], [32], [2]	Definiowana jako redukcja obrzęku ≥ 20 mm w skali VAS – mediana [95% CI], minuty: 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].	Czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku (< 20 mm w skali VAS) – mediana [95% CI], minuty: 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]	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%.	Pacjenci, którym podano 2 dawki konestatu alfa; m/N (%): pierwszy atak: 5/50 (10%), drugi atak: 3/42 (7%), trzeci atak: 2/25 (8%), czwarty atak: 1/20 (5%), piąty atak: 4/15 (27%). Ogółem 89,9% ataków leczonych było jednym podaniem konestatu alfa (50 j./kg).	Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane zaistniało w trakcie leczenia (TEAE) N, n (%): Ogółem: N=62, 39 (63%). Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, N, n (%): Ogółem: N=62, 10 (16%).
Faza przedłużona / kontynuacja (OLE) badania o akronimie C1 -1310 [33]-[36]	Definiowana jako redukcja obrzęku o ≥ 20 mm w skali VAS w pierwotnej lokalizacji – mediana [95% CI], minuty: Ogółem wszyscy pacjenci: N=44, 90,0 [77; 100].	Czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku (< 20 mm w skali VAS) – mediana [95% CI], minuty: Ogółem wszyscy pacjenci: N=44, 243,0 [150; 272].	Definiowana jako obniżenie nasilenia ≥ 20 mm w skali VAS w ciągu 4 godzin od podania leku, trwale: Ogółem odsetek ataków: 177/224 (79%).	4% ataków wymagało podania dodatkowej dawki konestatu alfa. Ogółem 96% ataków leczonych było jednym podaniem konestatu alfa (50 j./kg).	Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane zaistniało w trakcie leczenia (TEAE): 64%. Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem: 4/44 (9%).
Relan i wsp. 2009 [37]/Baboer	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Badanie [ref.]	Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku	Czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku lub całkowitego ustąpienia obrzęku	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	Odsetek pacjentów którym podano terapię ratunkową	Odsetek pacjentów ze zdarzeniami lub działaniami niepożądanymi
am i wsp. 2010 [38]					
Rejestr europejski dla konestatu alfa: Valeriev a i wsp. [39], [40]/ Hakl i wsp. 2017-, 2019 [41], - [44], [45]*	b.d.	b.d.	Odpowiedź na leczenie (początek ustępowania objawów ciągu 4 godzin): (dla 2 305/2356 [97,8%] ataków).	Konestat alfa podany został w przypadku 2 356 ataków, z których 99,8% wymagało podania wyłącznie jednej dawki leku. W przypadku 5 ataków (0,2%) podano dodatkową dawkę (całkowita dawka konestatu alfa podana na atak: 4 200 j.)	Nie odnotowano działań niepożądanych związanych z leczeniem, reakcji nadwrażliwości ani zdarzeń zakrzepowo-zatorowych
Rejestr czeski - Hakl i wsp., 2017 [46]	b.d.	b.d.	Odpowiedź na leczenie (początek ustępowania objawów ciągu 4 godzin): 25,9% napadów.	Powtórne podanie konestatu alfa konieczne było w 6/35 (17,1%) napadach. Hospitalizacja była konieczna w przypadku 2 (5,7%) ataków. W 4 (11,4%) napadach konieczna była pomoc pogotowia ratunkowego.	Żaden pacjent nie zmarł w wyniku ataku HAE.
Zanichelli i wsp., 2015 [47]	b.d.	Czas od podania leku do ustąpienia objawów (mediana): 10 godz.	Odpowiedź na leczenie (początek ustępowania objawów ciągu 4 godzin): 93% ataków	Konestat alfa podano w leczeniu 33 napadów HAE Podanie kolejnej dawki konestatu alfa konieczne było w przypadku 1 (3%) ataku brzuszego (po 30 godz. od pierwszej dawki)	Zdarzenia niepożądane: ból głowy (15% napadów), rumień (12% napadów) i mrowienie (12% napadów). Nie zarejestrowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych
Bernstein i wsp., 2019 [48]	b.d.	b.d.	Wszystkie napady HAE odpowiadały na konestat alfa w ciągu 2–4 godzin po leczeniu. Definicja punktu końcowego: b.d.	13/ 14 kobiet leczono pojedynczą dawką konestatu alfa, a 1 pacjentka wymagała podania 2 dawki leku	Nie odnotowano działań niepożądanych uznanych za związane z zastosowaniem konestatu alfa
Bernstein i wsp., 2018	b.d.	b.d.	U 2/10 pacjentek odnotowano 10 napadów z	4 napady w obrębie twarzy wystąpiły u 2 pacjentek i były	Nie odnotowano działań niepożądanych uznanych za

Badanie [ref.]	Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku	Czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku lub całkowitego ustąpienia obrzęku	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	Odsetek pacjentów którym podano terapię ratunkową	Odsetek pacjentów ze zdarzeniami lub działaniami niepożądanymi
[49]/ Moldovan i wsp., 2018 [50] [*]			zajęciem krtani; we wszystkich odpowiedzi na konestat alfa wystąpiła w ciągu 2 do 4 godzin po podaniu leku. Definicja punktu końcowego: b.d.	skutecznie leczone pojedynczą dawką konestatu alfa, bez konieczności podania dodatkowych leków ratunkowych.	związane z zastosowaniem konestatu alfa

HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*); *badanie opisane zostało w kilku publikacjach (Valeriewa i wsp. [39], Hakl i wsp., 2019 [41], 2018 [42], 2017 [43], [44]), jednak z uwagi na to, że w referencji [39] zawarto dane najnowsze oraz dotyczące najszerszego zakresu czasowego i największej liczby ataków, skuteczność i bezpieczeństwo konestatu alfa opisane zostały przede wszystkim na jej podstawie; *badanie zostało opisane w dwóch publikacjach (Bernstein i wsp., 2018 [49] i Moldovan i wsp., 2018 [50]), jednak z uwagi na to, że w referencji [49] pod uwagę brano większą liczbę pacjentek skuteczność i bezpieczeństwo konestatu alfa opisane zostały przede wszystkim na jej podstawie.

Wyniki badań o niższej wiarygodności [25]-[50] wskazują, że konestat alfa jest skuteczny w leczeniu ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, w tym również w subpopulacji pediatrycznej [25]-[30]. W zależności od badania mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku wynosiła od 60 [25]-[30] do 90 min [33]-[36], i nie ulegała zmianom w przypadku leczenia kolejnych, wielokrotnych napadów obrzęku [32]. Czas do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku po podaniu konestatu alfa wynosił od 262 min [25]-[30] do 10 godzin [47], przy czym definicja całkowitego ustąpienia obrzęku mogła się różnić pomiędzy badaniami. Zdecydowana większość ataków HAE wymagała podania jedynie jednej dawki ocenianej interwencji; odsetek ten wahał się od 82,9% [46] do 99,8% w największym badaniu obserwacyjnym (rejestrze pacjentów leczonych konestatem alfa) [39]-[45], co świadczy o wysokiej skuteczności leku. Konestat alfa jest dobrze tolerowany przez pacjentów a działania niepożądane występują rzadko; nie odnotowano reakcji nadwrażliwości ani zdarzeń zakrzepowo-zatorowych [39]-[45].

Podsumowanie wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dla koncentratu inhibitora C1 esterazy

Tabela 61. Zestawienie metodyki badań o niższej wiarygodności dla inhibitora C1 esterazy.

Badanie [ref.]	Typ badania	Populacja	Interwencja	Okres leczenia/obserwacji
Badanie o	Jednoramienne, otwarte,	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem	Grupa badana: koncentrat inhibitora	Okres leczenia: jednorazowa dawka w ramach

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Badanie [ref.]	Typ badania	Populacja	Interwencja	Okres leczenia/obserwacji
akronimie I.M.P.A.C.T.2 - kontynuacja badania o akronimie I.M.P.A.C.T.1 – faza otwarta (OLE) [53], [56]-[62]	wieloośrodkowe badanie prospektywne,	naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy, N=57.	C1 esterazy 20 j./kg m.c. (w razie braku poprawy dopuszczalne zastosowanie dodatkowej dawki).	leczenia doraźnego. Okres obserwacji: 24 godziny dla skuteczności (do momentu rozpoczęcia oznak poprawy pacjenci pozostawali w centrum klinicznym), 7–9 dni dla bezpieczeństwa (12 tygodni w przypadku zakażeń wirusowych).
Squeglia i wsp., 2016 [63]/ Spanò i wsp., 2018 [64]	Wieloramienne, jednoośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne	Pacjenci z HAE typu I i II, N=56	Dawkowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy i ikatybantu odbywało się zgodnie z zaleceniami producenta i lokalnymi przepisami.	Okres obserwacji: 6 miesięcy (sierpień 2014 - styczeń 2015)
Dempster, 2018 [65]	Jednoramienne, jednoośrodkowe, badanie obserwacyjne	Pacjenci z HAE (95,6% typ I, pozostali typ II), N=23	Koncentrat inhibitora C1 esterazy w fiolce 1 500 j. lub kilku fiolkach 500 j.	Okres obserwacji: pod uwagę brano pacjentów leczonych w ośrodku badania od listopada 2015 do lipca 2017
Demir i wsp. 2019 [66]	Jednoramienne, jednoośrodkowe badanie ankietowa	Pacjenci z HAE (94,7% typ I), N=57	Koncentrat inhibitora C1 esterazy Brak danych odnoszących się do dawkowania przyjmowanych leków.	Okres leczenia: średni czas stosowania C1-INH w momencie wypełnienia kwestionariusza ($\pm$ SD) 4,07 $\pm$ 1,76
Federici i wsp., 2018 [67]	Wieloramienne, jednoośrodkowe prospektywne badanie obserwacyjne	Pacjenci z HAE (95% typ I) (poziom C1-INH <50% normy), N=167	Koncentrat inhibitora C1 esterazy vs ikatybant vs opieka podtrzymująca. W przypadku przyjmowania C1-INH (odsetki chorych): - 500 j. – 30%, - 1 000 j. – 39,3%, - 1 500 j. – 25,7%, - 2 000 j. – 3,9%, - brak informacji o dawkowaniu – 1,2% Brak danych odnoszących się do dawkowania ikatybantu. Opieka wspomagająca zastosowana została w przypadku 318 (21%) ataków.	Pod uwagę brano pacjentów leczonych w ośrodku badania od 1 stycznia do 31 grudnia 2014 roku. Okres obserwacji: 12 miesięcy
Zanichelli i wsp., 2015 [68]	Wieloramienne, jednoośrodkowe prospektywne badanie obserwacyjne	Pacjenci z HAE (95% typ I) (poziom C1-INH <50% normy), N=227	Koncentrat inhibitora C1 esterazy (20 j./ kg m.c. (ewentualnie w fiolkach 500 j.)) vs ikatybant vs kwas traneksamowy (500 mg lub 1	Pod uwagę brano pacjentów leczonych w ośrodku badania od stycznia 2009 do sierpnia 2014 roku. Łączny czas ujęty w dziennikach pacjentów wyniósł 4849 miesięcy (średnio 21,4

Badanie [ref.]	Typ badania	Populacja	Interwencja	Okres leczenia/obserwacji
			g co 5–6 godzin).	miesiąca na pacjenta).
Petraroli i wsp., 2015 [69]	Jednoramienne, jednoośrodkowe prospektywne badanie obserwacyjne	Pacjenci z HAE, którzy zmienili formę podania koncentratu C1-INH ze stosowania w warunkach szpitalnych/ placówce medycznej na podawanie domowe, N=17	Koncentrat inhibitora C1 esterazy Brak danych odnoszących się do dawkowania.	Pod uwagę brano pacjentów leczonych w ośrodku badania w latach 2010 - 2013
Badanie o akronimie SABHA (Zachinelli i wsp., 2018) [70])	Jednoramienne, jednoośrodkowe prospektywne badanie obserwacyjne	Pacjenci z HAE typu I, N=20	Koncentrat inhibitora C1 esterazy Brak danych odnoszących się do dawkowania.	Pod uwagę brano pacjentów przechodzących szkolenie z samodzielnego zastosowania leku doraźnego od marca 2014 do lipca 2015 Okres obserwacji: 12 miesięcy.
Fox i wsp. 2017 [71]	Jednoramienne, wieloośrodkowe prospektywne badanie obserwacyjne	Pacjentki ciężarne z HAE, N=10	Koncentrat inhibitora C1 esterazy, 6,7-23,4 j/kg (większość ok. 20 j/kg)	Pod uwagę brano pacjentki, których dane znajdowały się w bazie <i>Beriner Patient Registry</i> (lata 2010-2014) Jeśli było to możliwe, pacjentki, które stosowały C1-INH w czasie ciąży, były obserwowane do momentu porodu w celu oceny wyników noworodkowych i zebrania informacji dotyczących matczyńskich zdarzeń niepożądanych, a następnie do 30 dni po porodzie. Dodatkowo, analizowano wyniki występujące do 30 dni po każdorazowym podaniu koncentratu C1-INH.
Busse i wsp., 2017 [72]	Jednoramienne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne, retrospektywno-prospektywne (dane wykorzystane w badaniu bazowały zarówno na informacjach dostępnych w dokumentacji medycznej, jak i uzyskanych od pacjentów/ opiekunów bazując na rozmowach telefonicznych i dziennikach przebiegu choroby)	Populacja pediatryczna z HAE, N=39	Koncentrat inhibitora C1 esterazy. Średnia dawka: dzieci: -17,3 (SD = 4,7) j/kg; - młodzież: 14,3 (SD = 5,4) j/kg.	Pod uwagę brano pacjentów pediatrycznych (do 17 roku życia), których dane znajdowały się w bazie <i>Beriner Patient Registry</i> (lata 2010-2014) Analizowano wyniki występujące do 30 dni po každorazowym podaniu koncentratu C1-INH.
Farkas i wsp., 2016 [73]	Jednoramienne, wieloośrodkowe, otwarte badanie prospektywne	Pacjenci w wieku 12 lat i starsi z HAE, N=46	Koncentrat inhibitora C1 esterazy, 20 j/kg	Okres trwania badania: 23 Listopad 2011 – 17 październik 2014 Okres obserwacji: 9 miesięcy (próbki krwi pobierane w dniu pierwszego ataku, a

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Badanie [ref.]	Typ badania	Populacja	Interwencja	Okres leczenia/obserwacji
				następnie w 3, 6 i 9 miesiącu – dzień 91, 182 i 273)
Farkas i wsp., 2013 [74]	Jednoośrodkowe (centrum leczenia HAE, Węgry), jednoramienne, otwarte badanie prospektywne	Pacjenci pediatryczni (<18 r.ż.) z HAE, N=50	Koncentrat inhibitora C1 esterazy, 500 j, a po zmianie ChPL – 20 j/kg	Pod uwagę brano pacjentów leczonych w ośrodku badań w latach 1992-2010
Kreuz i wsp. 2012 [75]	Jednoośrodkowe (ośrodek w Niemczech), jednoramienne badanie retrospektywne	Pacjenci pediatryczni (7-17,7 lat), z HAE N=20	Koncentrat inhibitora C1 esterazy (Brinert), 500 j. lub 1000 j., w zależności od masy ciała*	Pod uwagę brano pacjentów zdiagnozowanych do września 2010 (mediana czasu terapii prowadzonej w domu: 3 lata)

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*); C1-INH – inhibitor C1 esterazy.

*pomimo częściowo niezgodnego dawkowania, badanie uwzględniono w Analizie klinicznej na wniosek AOTMiT.

Tabela 62. Zestawienie wyników z najważniejszych punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa z badań o niższej wiarygodności dla koncentratu inhibitora C1 esterazy.

Badanie [ref.]	Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku	Czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku lub całkowitego ustąpienia obrzęku	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	Odsetek pacjentów którym podano terapię ratunkową	Odsetek pacjentów ze zdarzeniami lub działaniami niepożądanymi
Badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.2 – kontynuacja badania o akronimie I.M.P.A.C.T.1 – faza otwarta (OLE) [53], [56]-[62]	Mediana [zakres] czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku (w ocenie pacjenta) w godzinach (N-liczba ataków): Wszystkie ataki: N=1085, 0,37 [0,05; 497,0]	Mediana [zakres] czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów obrzęku W ocenie pacjenta) w godzinach (N-liczba ataków): Wszystkie ataki: N=1085, 14,28 [0,17; 497,0].	Liczba (%) pacjentów, których objawy zaczęły ustępować przed upływem < 4 godzin: Wszystkie ataki: N=57, 55 (96,5%)	12 ataków (1%) wymagało podania dodatkowej dawki (do 60 j.kg). Pojedyncza dawka koncentratu inhibitora C1 esterazy była wystarczająca do wyleczenia 1073/1085 ataków (99%).	Jakiegokolwiek zdarzenie 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%),
Squeglia i wsp., 2016 [63], Spanò i wsp., 2018 [64]	b.d.	Średni czas od podania leku do ustąpienia objawów: - C1-INH podawane w domu: 11,3 (± 10,2) godziny, - ikatybant podawany w domu: 10,9 (± 9,1) godzin, - C1-INH podawany w warunkach szpitalnych: 13,2 (± 12,3).	b.d.	b.d.	b.d.

Badanie [ref.]	Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku	Czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku lub całkowitego ustąpienia obrzęku	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	Odsetek pacjentów którym podano terapię ratunkową	Odsetek pacjentów ze zdarzeniami lub działaniami niepożądanymi
		Definicja punktu końcowego: b.d.			
Dempster, 2018 [65]	b.d.	b.d.	100% - koncentrat C1-INH przyjmowany w fiolkach 1 500 j. pozwolił na kontrolę objawów u wszystkich badanych pacjentów Definicja punktu końcowego: b.d.	b.d.	1/ 23 (ból głowy występujący podczas stosowania C1-INH w fiołce 1 500 j.)
Demir i wsp. 2019 [66]	b.d.	b.d.	Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku (odsetek badanych pacjentów): - do 30 min: 19,3%; - 30-60 min: 31,6%; - 1-2 godziny: 28,1%; - 2-4 godziny: 14,0%; - >4 godziny: 7,0% Czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku (odsetek badanych pacjentów): do 30 min: 3,5%; 30-60 min: 7,0%; 1-2 godziny: 10,5%; 2-4 godziny: 66,7%; >4 godziny: 12,3% Definicja punktu końcowego: b.d.	b.d.	Żaden z pacjentów nie zgłosił nawrotu ataku, ani też wystąpienia zdarzeń niepożądanych po stosowanie koncentratu C1-INH.
Federici i wsp., 2018 [67]	b.d.	Czas od przyjęcia leku do całkowitego ustąpienia objawów, średnia (SE)/ mediana (95%CI) [godziny]: - koncentrat C1-INH: 14,10 (0,86)/ 7,5 (7-8,5), - ikatybant: 11,60 (1,04)/ 4 (3,5-	b.d.	Konieczność ponownego podania leku vs całkowita liczba ataków w danej grupie: - niezależnie od leczenia doraźnego: 44/1508 (2,9%) - koncentrat C1-INH : 17/704 (2,4%)	b.d.

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Badanie [ref.]	Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku	Czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku lub całkowitego ustąpienia obrzęku	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	Odsetek pacjentów którym podano terapię ratunkową	Odsetek pacjentów ze zdarzeniami lub działaniami niepożądanymi
		5) Czas od rozpoczęcia ataku do całkowitego ustąpienia objawów, średnia (SE)/ mediana (95%CI) [godziny]: - koncentrat C1-INH: 18,5 (1,09)/ 10 (9-10), - ikatybant: 15,3 (1,17)/ 7 (6-8) - brak leczenia/ terapia wspomagająca: 50,5 (1,17)/ 47 (42-54) Definicja punktu końcowego: - rozpoczęcie ataku – moment rozpoznania przez pacjenta wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, - całkowite ustąpienie objawów – moment, kiedy pacjent całkowicie przestał odczuwać objawy obrzęku.		- ikatybant: 27/486 (5,6%)	
Zanichelli i wsp., 2015 [68]	b.d	Średni czas trwania ataku: - C1-INH- 8 godzin, - ikatybant – 11,5 godzin, - kwas traneksamowy – 38 godzin, - ataki nieleczone – 45 godzin Średni czas od podania leku do ustąpienia ataku: - C1-INH- 8 godzin, - ikatybant – 5,5 godzin, - terapia wspomagająca – 9 godzin, - profilaktyka doraźna – 10 godzin Definicja punktu końcowego: - rozpoczęcie ataku – moment rozpoznania przez pacjenta	Odpowiedź na leczenie (występująca w ciągu 24 godzin): - ponad 70% leczonych doraźnie, - <25% chorych, którzy nie otrzymali leczenia doraźnego. Definicja punktu końcowego: liczba ataków ustępujących w różnym w różnych punktach czasowych.	Podania leczenia ratunkowego w ciągu 48 godzin od pierwszej dawki leku wymagało 109 napadów (12,7%) w grupie ikatybantu oraz w 24 (1,9%) w grupie koncentratu C1-INH.	b.d.

Badanie [ref.]	Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku	Czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku lub całkowitego ustąpienia obrzęku	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	Odsetek pacjentów którym podano terapię ratunkową	Odsetek pacjentów ze zdarzeniami lub działaniami niepożądanymi
		wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, - całkowite ustąpienie objawów – moment, kiedy pacjent całkowicie przestał odczuwać objawy obrzęku			
Petraroli i wsp., 2015 [69]	Czas do wystąpienia częściowej poprawy: - przed zmianą na samodzielne podanie domowe, średnia (SD) – 84 (1,1) min - po zmianie na podanie domowe – 54 (0,5) min Definicja punktu końcowego: b.d.	Czas do ustąpienia objawów ataku: - przed zmianą na samodzielne podanie domowe, średnia (SD) – 12,8 (12,9) godziny - po zmianie na podanie domowe – 10,8 (12,9) godziny Definicja punktu końcowego: b.d.	b.d.	b.d.	W ciągu 12 miesięcy obserwacji, brak było niespodziewanych lub poważnych zdarzeń niepożądanych.
Badanie o akronimie SABHA Zanichelli i wsp., 2018 [70]	b.d.	Średni czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku: 6 godzin (IQR: 4–11) Definicja punktu końcowego: b.d.	b.d.	b.d.	Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi - u ok. 33% badanych były zdarzenia występujące w miejscu wstrzyknięcia.
Fox i wsp. 2017 [71]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	Przez 30 dni po każdej infuzji koncentratu C1-INH, nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych, które uznano za związane z terapią C1-INH.
Busse i wsp., 2017 [72]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	W danych retrospektywnych nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych. W danych prospektywnych odnotowano: - dzieci: u 3/18 osób wystąpiły 3 zdarzenia niepożądane; - młodzież: u 7/21 chorych wystąpiło 16 zdarzeń niepożądanych

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Badanie [ref.]	Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku	Czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku lub całkowitego ustąpienia obrzęku	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	Odsetek pacjentów którym podano terapię ratunkową	Odsetek pacjentów ze zdarzeniami lub działaniami niepożądanymi
					Żadne ze zdarzeń niepożądanych u dzieci i młodzieży nie były poważne lub uznane za związane z koncentratem C1-INH. Nie wystąpiły także zdarzenia zakrzepowo zatorowe i ani też związane z wirusami przenoszonymi przez krew.
Farkas i wsp., 2016 [73]	Średni czas do rozpoczęcia ustępowania objawów napadu w przeliczeniu na atak [godziny]: - grupa z pozytywnym wynikiem testu dla niehamujących przeciwciał anty-C1-INH (n=13, liczba ataków: 35), średnia (SD), [95%CI]: 1,51 (4,07), [0,11-2,91] - grupa z negatywnym wynikiem testu dla przeciwciał anty-C1-INH (n=33, liczba ataków: 186), średnia (SD), [95%CI]: 1,40 (0,80), [1,29-1,52] Średni czas do początku ustępowania objawów napadu w przeliczeniu na pacjenta [godziny]: - grupa z pozytywnym wynikiem testu dla niehamujących przeciwciał anty-C1-INH (n=13, liczba ataków: 35), średnia (SD), [95%CI]: 1,17 (1,43), [0,31-2,04] - grupa z negatywnym wynikiem testu dla przeciwciał anty-C1-INH	Średni czas do ustąpienia objawów napadu w przeliczeniu na atak [godziny]: - grupa z pozytywnym wynikiem testu dla niehamujących przeciwciał anty-C1-INH (n=13, liczba ataków: 35), średnia (SD), [95%CI]: 22,86 (21,06), [15,62-30,09] - grupa z negatywnym wynikiem testu dla przeciwciał anty-C1-INH (n=33, liczba ataków: 186), średnia (SD), [95%CI]: 33,59 (58,47), [25,13-42,05] Średni czas do ustąpienia objawów napadu w przeliczeniu na pacjenta [godziny]: - grupa z pozytywnym wynikiem testu dla niehamujących przeciwciał anty-C1-INH (n=13, liczba ataków: 35), średnia (SD), [95%CI]: 31,02 (24,08), [16,46-45,57] - grupa z negatywnym wynikiem testu dla przeciwciał anty-C1-INH (n=33, liczba ataków: 186), średnia (SD), [95%CI]: 29,59 (18,59), [23,00-36,18] Definicja punktu końcowego: b.d.	b.d.	b.d.	52 zdarzenia niepożądane zgłoszono u 15 (32,6%) pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę lub więcej koncentratu C1-INH. Żadne ze zdarzeń niepożądanych nie zostało uznane za związane z koncentratem C1-INH. Łącznie u 2 (4,3%) pacjentek wystąpiły 2 ciężkie zdarzenia niepożądane, przy czym oba uznano za niezwiązane z C1-INH/ procedurą badania.

Badanie [ref.]	Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku	Czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku lub całkowitego ustąpienia obrzęku	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	Odsetek pacjentów którym podano terapię ratunkową	Odsetek pacjentów ze zdarzeniami lub działaniami niepożądanymi
	(n=33, liczba ataków: 186), średnia (SD), [95%CI]: 1,31 (0,60), [1,10-1,52] Definicja punktu końcowego: b.d.				
Farkas i wsp., 2013 [74]	Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów w przeważającej części ataków mieścił się w zakresie 15-60 min. Definicja punktu końcowego: b.d.	Czas do całkowitego ustąpienia objawów: - ataki podskórne: 12-48 godzin - ataki brzuszne: w przeważającej części 12-24 godziny, - ataki w obrębie górnych dróg oddechowych: <12 godziny Definicja punktu końcowego: b.d.	b.d.	Leczenie ratunkowe konieczne było u 4 pacjentów (14,8%)	Brak było zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z leczeniem.
Kreuz i wsp. 2012 [75]	Czas od podania leku do rozpoczęcia ustępowania objawów u pacjentów leczonych doraźnie (na żądanie) w warunkach domowych w porównaniu w wcześniejszym leczeniu szpitalnym/podaniem leku przez lekarza. 30 min vs 53 min, p>0,05.	b.d.	b.d.	b.d.	Żaden z pacjentów nie zgłosił wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych, w tym reakcji w miejscu wstrzyknięcia leku. U wszystkich pacjentów podawanie koncentratu C1-INH było bezpieczne i dobrze tolerowane, zarówno podczas leczenia w warunkach domowych, jak i wcześniejszego leczenia w warunkach szpitalnych

HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. hereditary angioedema); C1-INH – inhibitor C1 estereazy; min. – minuty; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); IQR – zakres międzykwartylny (ang. *interquartile range*); j.- jednostka; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); ^objawy napadów HAE nie były zgłaszane jako zdarzenia niepożądane, chyba że spełniały kryteria poważnego zdarzenia niepożądanego (prowadzącego do zgonu, powodującego stan zagrożenia życia, wymagającego hospitalizacji lub powodującego trwałą/ znaczną niepełnosprawność); *pacjentka w okresie trwania badania była w ciąży dwukrotnie.

Wyniki badań o niższej wiarygodności [56]-[75] wskazują, że koncentrat inhibitora C1 estereazy jest skuteczny w leczeniu ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, w tym również w subpopulacji pediatrycznej [72], [74], [75]. W zależności od badania mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku wynosiła od 15 min [74] do 1,51 godz. [73], również w przypadku leczenia kolejnych, wielokrotnych napadów obrzęku. Czas do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku po podaniu koncentratu C1-INH [mediana] wynosiła od 6 godz. [70] do 33,6 godzin [73], przy czym definicja

całkowitego ustąpienia obrzęku różniła się pomiędzy badaniami. Czas do ustąpienia objawów ataku obrzęku był krótszy w przypadku samodzielnego podania koncentratu inhibitora C1 esterazy [63], [64], [75]. Zdecydowana większość ataków HAE wymagała podania jedynie jednej dawki C1-INH; odsetek ten wahał się od 97,6% [67] do 99% [56]-[62], co świadczy o skuteczności leku. Koncentrat inhibitora C1 esterazy był dobrze tolerowany przez pacjentów [56]-[74], w tym pediatrycznych [75].

Podsumowanie wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dla ikatybantu

Tabela 63. Zestawienie metodyki badań o niższej wiarygodności dla ikatybantu (Firazyru®).

Badanie [ref.]	Typ badania	Populacja	Interwencja	Okres leczenia/obserwacji
Badanie o akronimie FAST-2 [76]-[78]	RCT, III fazy, podwójnie zamaskowane, podwójnie zaślepione (ang. <i>double-dummy</i>), w układzie równoległym, wieloośrodkowe	Pacjenci dorośli z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy	<u>Grupa badana:</u> ikatybant 30 mg wstrzyknięcie podskórne (plus placebo kwasu traneksamowego doustnie) N=36 vs <u>grupa kontrolna:</u> kwas traneksamowy doustnie 3g/dzień przez 2 dni (plus placebo ikatybantu – wstrzyknięcie podskórne) N=36.	<u>Okres leczenia:</u> nie podano dokładnie (podanie doraźne dawki leku w przypadku ikatybantu, 2 dni dla kwasu traneksamowego). <u>Okres obserwacji:</u> w okresie leczenia ataku obrzęku aż do czasu, gdy lekarz uznał, że pacjent może wrócić do normalnych obowiązków.
Kontynuacja badania o akronimie FAST-1 – faza otwarta (OLE) [81], [76]	Otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, jednoramienne badanie prospektywne	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy	ikatybant w dawce 30 mg, wstrzyknięcie podskórne, N=72.	<u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego. <u>Okres obserwacji:</u> Do 14 dni po każdym ataku obrzęku (jeden z pacjentów był obserwowany maksymalnie przez 2 lata)
Kontynuacja badania o akronimie FAST-2 – faza otwarta (OLE) [82], [76]	Otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, jednoramienne badanie prospektywne	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy, N=54	ikatybant w dawce 30 mg, wstrzyknięcie podskórne	<u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego. <u>Okres obserwacji:</u> Do 24 tygodni w przypadku bezpieczeństwa.
Kontynuacja badania o akronimie FAST-3 – faza otwarta (OLE) [83], [79], [80]	Otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, jednoramienne badanie prospektywne	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy (uwzględniono również pacjentów, z ciężkimi obrzękami krtaniowymi, którzy nie zostali zrandomizowani do badania o akronimie FAST-3), N=88	ikatybant w dawce 30 mg, wstrzyknięcie podskórne	<u>Okres obserwacji:</u> Dla skuteczności: 5 dni; dla bezpieczeństwa: 16 dni.

Badanie [ref.]	Typ badania	Populacja	Interwencja	Okres leczenia/obserwacji
Farkas i wsp. 2012 [84]	Otwarte (brak danych na temat liczby ośrodków), jednoramienne badanie prospektywne	Populacja pacjentów ze zdiagnozowanymi ostrymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II (bez względu na rodzaj napadu), N=9.	ikatybant w dawce 30 mg, wstrzyknięcie podskórne, w domu przez pracownika służby zdrowia	<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.
Bork i wsp. 2007 [85]	Otwarte, wieloośrodkowe, badanie prospektywne	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, N=15.	<u>Subpopulacje:</u> <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 postaci 0,5 godzinnych wlewów dożylnych. Grupa 4: ikatybant w dawce 30 mg podawany podskórnie w okolicach dolnej części brzucha. <u>Grupa 5:</u> ikatybant w dawce 45 mg podawany podskórnie w okolicach dolnej części brzucha.	<u>Okres leczenia:</u> lek podawano po każdym wystąpieniu ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. <u>Okres obserwacji:</u> nie podano szczegółowego opisu okresu obserwacji.
Maurer i wsp. 2013/2014 [86]-[87]	Badanie obserwacyjne, otwarte, (Icatibant Outcome Survey), prospektywne, wieloośrodkowe, bez grupy kontrolnej	Pacjenci z atakami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I i II. N=310 (populacja ogólna [86]; 102 pacjentów z atakami niekrtaniowymi [87]).	ikatybant w dawce 30 mg podawany podskórnie (samodzielnie lub przez pracowników służby zdrowia)	<u>Okres leczenia:</u> lek podawano po każdym wystąpieniu ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. <u>Okres obserwacji:</u> Brak danych; dane pacjentów były analizowane co 6 miesięcy.
Aberer i wsp. 2014 [88]	IIIb fazy, badanie otwarte, prospektywne, wieloośrodkowe, jednoramienne	Pacjenci z atakami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I i II, N=97+19	Jednorazowa dawka 30 mg ikatybantu podawanego samodzielnie (po przeszkoleniu), we wstrzyknięciu podskórnym.	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych. <u>Okres obserwacji:</u> 28 dni dla bezpieczeństwa.

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Badanie [ref.]	Typ badania	Populacja	Interwencja	Okres leczenia/obserwacji
Boccon-Gibod i wsp. 2012 [89]	Badanie otwarte, (brak danych na temat liczby ośrodków) bez grupy kontrolnej, prospektywne	Pacjenci z atakami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I, II lub III, którzy wcześniej byli leczeni ikatybantem przez profesjonalistów medycznych w przypadku co najmniej jednego ostrego ataku, N=15 (w tym 7 z HAE typu I)	Jednorazowa dawka 30 mg ikatybantu podana samodzielnie przez chorego w iniekcji podskórnej w brzuch.	<u>Okres leczenia:</u> lek podawano po każdym wystąpieniu ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. <u>Okres obserwacji:</u> 24 godziny.
Campos i wsp. 2014 [90]	Badanie prospektywne, otwarte (brak danych na temat liczby ośrodków), eksperymentalne, kohortowe, jednoramienne	Pacjenci z atakami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, N=20.	Jednorazowa dawka 30 mg ikatybantu w iniekcji podskórnej w przypadku ataku o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (podawanie przez personel medyczny).	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych. <u>Okres obserwacji:</u> Brak danych.
Krause i wsp. 2010 [91]	Badanie obserwacyjne, opis 6 przypadków	Pacjenci z atakami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, N=6.	ikatybant w dawce 30 mg podawany w formie iniekcji podskórnej.	<u>Okres leczenia:</u> lek podawano po wystąpieniu ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. <u>Okres obserwacji:</u> brak szczegółowego opisu okresu obserwacji
Maurer i wsp., 2019 [92]	Wieloośrodkowe, jednoramienne, retrospektywne badanie obserwacyjne	Pacjenci z HAE leczeni w ośrodkach niemieckich vs w ośrodkach europejskich, N=685	Ikatybant Brak danych odnoszących się do dawkowania.	Dane zebrane od lipca 2009 do stycznia 2017. Dane retrospektywne dotyczące ataków zarejestrowanych w zebrano również z 12 miesięcy poprzedzających rejestrację do IOS (najwcześniejsze dane z lutego 2008 roku).
Zanichelli i wsp., 2017 [93]	Wieloośrodkowe , jednoramienne badanie obserwacyjne	Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym (HAE, HAE z prawidłowym poziomem C1-INH, obrzęk naczynioruchowy związany z konwertazą angiotensyny, indukowany obrzęk naczynioruchowy, idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy, nabyty obrzęk naczynioruchowy), N=557	Ikatybant Brak danych odnoszących się do dawkowania.	Dane zebrane od 557 pacjentów włączonych do bazy między lipcem 2009 i luty 2015. Od włączenia do bazy <i>Ikatybant Outcome Survey</i> pacjenci obserwowani byli przez średnio 2,97 (SD=1,42) lata (<1 rok-10,2%; 1-2 lata-19,4%; 2-3 lata-17,2%; 3-4 lata-24,1%; 4-5 lat-26% i ≥5 lat-3,1%). W sumie pacjentów obserwowano przez 1655,2 pacjentolat.
Fernandez de Rojas i wsp., 2015 [95]	Wieloośrodkowe , jednoramienne retrospektywne badanie obserwacyjne	Pacjenci z HAE, N=170	Ikatybant Brak danych odnoszących się do dawkowania.	Brano pod uwagę dane zebrane od lutego 2008 do grudnia 2012 roku
Caballero i wsp., 2018 [96]	Wieloośrodkowe, jednoramienne badanie obserwacyjne	Pacjenci z HAE typu I i II, N=342	Ikatybant Brak danych odnoszących się do dawkowania.	Brano pod uwagę dane zebrane od lipca 2009 do lutego 2016

Badanie [ref.]	Typ badania	Populacja	Interwencja	Okres leczenia/obserwacji
Aberer i wsp., 2017 [97]	Wieloośrodkowe, jednoramienne badanie obserwacyjne	Pacjenci z HAE typu I i II, z których część stosowała dodatkowo profilaktykę długoterminową, N=448	Ikatybant w dawce 30 mg	Dane dotyczące ataków leczonych ikatybantem i wykorzystania profilaktyki długoterminowej zostały zebrane od lipca 2009 do lutego 2016 za pośrednictwem wypełnionych przez lekarza formularzy elektronicznych Pod uwagę brano również dane odnoszące się do okresu 12 miesięcy przed włączeniem do bazy danych Analiza obejmowała ataki, które miały miejsce w okresie, średnio, 3,5 (SD=1,8) roku/ pacjenta w grupie profilaktyki długoterminowej oraz 3,6 (SD=1,8) roku/ pacjenta, w grupie, która nie przyjmowała leczenia profilaktycznego
Longhurst i wsp., 2015 [98]	Wieloośrodkowe, jednoramienne, retrospektywne badanie obserwacyjne	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I i II, N=170	Ikatybant, 30 mg	Pod uwagę brano dane od lipca 2009 do grudnia 2012 roku, w tym danych dotyczących ataków leczonych ikatybantem w roku poprzedzającym włączenie do bazy (dane dostępne od lutego 2008 do grudnia 2012) Dane zbierane były z pomocą lekarzy prowadzących poszczególnych pacjentów, przy czym wizyty kontrolne zalecane były co 6 miesięcy (częstotliwość ta nie była jednak obligatoryjna) Pacjenci zgłaszali medianę 2 (zakres, 1–54) napadów leczonych ikatybantem w medianie okresu obserwacji 2,27 lat (zakres, 0,04–5 lat)
Longhurst i wsp., 2016 [99]	Wieloośrodkowe, jednoramienne, retrospektywne badanie obserwacyjne	Pacjenci z HAE typu I / II, którzy otrzymali ikatybant podawany przez pracownika służby zdrowia lub samodzielnie w celu leczenia ataków choroby występujących w obrębie krtani, N=42	Ikatybant Brak danych odnoszących się do dawkowania.	Analizy obejmowały dane pacjentów zebrane między wrześniem 2008 a majem 2013 roku.
Longhurst i wsp., 2018 [100]	Wieloośrodkowe, jednoramienne, prospektywno-retrospektywne badanie obserwacyjne	Pacjenci z HAE typu I / II, leczeni w Wielkiej Brytanii vs w innych ośrodkach, N=652	Ikatybant Brak danych odnoszących się do dawkowania.	Analizę oparto na danych zebranych od lipca 2009 do lipca 2016. Zbierano również dane retrospektywne

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Badanie [ref.]	Typ badania	Populacja	Interwencja	Okres leczenia/obserwacji
				dotyczące ataków zarejestrowanych przed włączeniem do bazy, datowane na luty 2008 r.
Toubi i wsp., 2018 [101]	Wieloośrodkowe, jednoramienne badanie obserwacyjne	Pacjenci z HAE typu I / II, leczeni w Izraelu vs w innych ośrodkach, N=652	Ikatybant Brak danych odnoszących się do dawkowania.	Analiza oparta na danych zebranych od lipca 2009 do lipca 2016 roku.
Otani i wsp., 2017 [102]	Wieloośrodkowe, jednoramienne, prospektywne badanie obserwacyjne	Pacjenci z HAE typu I lub II, N=19	Ikatybant podawany samodzielnie vs podawany przez pracowników służby zdrowia; 30 mg	Czas obserwacji: oceny dokonywano w skali VAS i PSS co 15 minut w ciągu pierwszej godziny po podskórnym wstrzyknięciu ikatybantu, co pół godziny od 1 do 4 godzin ataku, a następnie w 5, 6 i 12 godzin. Jeśli ustąpienie objawów nie zostało udokumentowane do 12 godzin, dodatkową ocenę przeprowadzano 18 i 24 godzin po wstrzyknięciu. Miejscową tolerancję oceniano po 0,5 i 4 godzin po wstrzyknięciu.
Farkas i wsp., 2017 [103]	Wieloośrodkowe, jednoramienne nierandomizowane, otwarte, prospektywne badanie kliniczne fazy III	Pacjenci pediatryczni (2 – <18 roku życia) z HAE typu I lub II, N=32	Ikatybant, 0,4 mg/kg; maksimum 30 mg	Przedstawione w badaniu wyniki odnoszą się do pojedynczego podania ikatybantu, z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 8 dni dla wszystkich pacjentów. Pierwszą obserwację przeprowadzano ciągu 12 godzin od wystąpienia objawów, a pacjenci byli dokładnie monitorowani przez co najmniej 6-8 godzin po leczeniu. Obserwacja telefoniczna miała miejsce 24 i 48 godzin po podaniu ikatybantu. Zaplanowane wizyty <i>follow-up</i> miały dodatkowo miejsce w dniach 8 i 90.
Longhurst i wsp., 2017 [94]	Wieloośrodkowe, jednoramienne retrospektywne badanie obserwacyjne	Pacjenci z HAE typu I lub II, N=415^	Ikatybant Brak danych odnoszących się do dawkowania.	Analiza oparta na danych zebranych od lipca 2009 do 23 kwietnia 2015 roku.
Hinde i wsp., 2020 [104]	Wieloośrodkowe, jednoramienne otwarte badanie fazy III	Pacjenci z HAE typu I i II pochodzenia japońskiego, leczeni w ośrodkach medycznych w Japonii, N=8	Ikatybant, 30 mg	Od 18 marca 2015 do 12 lutego 2016
Honda i wsp., 2021 [105]	Jednośrodkowe, jednoramienne badanie retrospektywne.	Pacjenci z HAE leczeni w <i>Juntendo University Hospital</i> w Tokio (Japonia), N=12	Ikatybant Ewentualnie dodatkowo C1-INH podawany ratunkowo	Uwzględniano pacjentów leczonych w ośrodku badania od stycznia do maja 2019
Bygum i wsp., 2019	Wieloośrodkowe, jednoramienne,	Pacjenci z HAE typu I i II, N=872	Ikatybant	Dane zebrane od lipca 2009 do 28 lutego 2018

Badanie [ref.]	Typ badania	Populacja	Interwencja	Okres leczenia/obserwacji
[106]	retrospektywne badanie obserwacyjne		Brak danych odnoszących się do dawkowania.	(pacjenci odbywali wizyty kontrolne co 6 miesięcy).

VAS – wizualna skala analogowa (ang. *visual analog scale*); PSS – punktacja objawów pacjenta (ang. *patient symptom score*); HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); ^w badaniu pod uwagę brano także pacjentów z nabytym obrzękiem naczynioruchowym, jednak ze względu na cel niniejszej analizy opisano jedynie wyniki odnoszące się do zastosowania ikatybantu w populacji chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (n=415).

Tabela 64. Zestawienie wyników z najważniejszych punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa wiarygodności dla ikatybantu (Firazyru®).

Badanie [ref.]	Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku	Czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku lub całkowitego ustąpienia obrzęku	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	Odsetek pacjentów którym podano terapię ratunkową	Odsetek pacjentów ze zdarzeniami lub działaniami niepożądanymi
Badanie o akronimie FAST-2 [76]-[78]	Ikatybant vs kwas traneksamowy – istotne statystycznie: - wydłużenie mediany czasu do pierwszych oznak poprawy objawów obrzęku oceniane pacjenta (mediana: 0,8 godzin vs 7,9; $p<0,001$); - wydłużenie mediany czasu do pierwszych oznak poprawy objawów obrzęku oceniane badacza (mediana: 1,5 godzin vs 6,9; $p<0,001$)	Ikatybant vs kwas traneksamowy – istotne statystycznie: - wydłużenie mediany czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów obrzęku (mediana: 10,0 godzin vs 51,0; $p<0,001$)	Ikatybant vs kwas traneksamowy – istotne statystycznie: - zwiększenie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie tj. istotną klinicznie poprawą objawów obrzęku (tj. o $>30\%$ względem wartości wyjściowej) (80% dla ikatybantu vs 31% w grupie kwasu traneksamowego; $p<0,001$; RB=2,55 [95% CI: 1,62; 4,31])	Ikatybant vs kwas traneksamowy: - mniejsze ryzyko konieczności stosowania leczenia ratunkowego w ciągu pierwszych 12 godzin (ikatybant: 0/36 (0%) vs kwas traneksamowy 5/38 (13%); $p<0,05$; Peto OR=0,13 [95% CI 0,02; 0,77]; - brak różnic w zakresie konieczności stosowania leczenia ratunkowego w ciągu pierwszych 48 godzin (ikatybant: 6/36 (17%) vs kwas traneksamowy 11/38 (29%); $p>0,05$; RR=0,58 [95% CI 0,24; 1,34]);	Ikatybant vs kwas traneksamowy: - brak różnic w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (52,8% vs 42,1%); - brak różnic w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (13,8% vs 10,53%)
Kontynuacja badania o akronimie FAST-1 – faza otwarta (OLE) [81], [76]	Czas (godziny) do ustąpienia pierwszych objawów ataku; mediana [95% CI] (obniżenie wyniku w skali VAS o 0,8 xwyjściowy wynik VAS-16): Ogółem: N=63; 2,0 [1,5; 2,7]	Czas (godziny) do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku (wynik w skali VAS 0-10 mm); mediana [95% CI]: Ogółem: N=64; 10,0 [5,0; 31,5]	b.d.	11,8% ataków wymagało podania co najmniej jednej dodatkowej dawki ikatybantu. Pojedyncza dawka ikatybantu była wystarczająca w przypadku 300/340 (88,2%) leczonych ataków obrzęku	Zdarzenia niepożądane, n/N (%): 59/72 (81,9%) Działania niepożądane: u 16 (22,2%) chorych.
Kontynuacja badania o akronimie FAST-2 – faza otwarta	Mediana [95% CI] czasu [godziny] do ustąpienia pierwszych objawów ataku (do pierwszego z 3 kolejnych pomiarów w których	Mediana [95% CI] czasu [godziny] do prawie całkowitego ustąpienia obrzęku (wynik w skali VAS 0-10 mm): Ogółem: N=63; 8,3 [3,5; 12,0]	b.d.	Ogółem 38 (10,2%) ataków wymagało ponownego leczenia ikatybantem 89,8% ataków leczono z powodzeniem za pomocą jednego podania	Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane; n (%): Ogółem: N=54, 36 (66,7%) Działania niepożądane związane z

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Badanie [ref.]	Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku	Czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku lub całkowitego ustąpienia obrzęku	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	Odsetek pacjentów którym podano terapię ratunkową	Odsetek pacjentów ze zdarzeniami lub działaniami niepożądanymi
(OLE) [82], [76]	redukcja wyniku w skali VAS względem wartości wyjściowej wynosiła 0,86x wyjściowy wynik VAS-16 dla ataków o nasileniu ≥ 30 mm; dla ataku < 30 mm – redukcja nasilenia o 68%): Ogółem: N=61; 2,0 [1,5; 2,5]			ikatybantu.	zastosowanym leczeniem; n (%): Ogółem: N=54, 8 (14,8%).
Kontynuacja badania o akronimie FAST-3 – faza otwarta (OLE) [83], [79], [80]	Mediana czasu [godziny] do ustąpienia pierwszych objawów ataku (do pierwszego z 3 kolejnych pomiarów w których redukcja wyniku w skali VAS [złożony wynik w skali VAS] względem wartości wyjściowej wynosiła $\geq 50\%$ w ocenie pacjenta): Ogólnie mediana dla 1-5 ataku: 1,9-2,1 godziny.	Mediana czasu [godziny] do prawie całkowitego ustąpienia obrzęku (do pierwszego z 3 kolejnych pomiarów w których wynik w skali VAS wynosił < 10 mm): Ogólnie mediana dla 1-5 ataku: 3,5-19,7 godziny.	b.d.	- 2 dawki: Dla 1 ataku: 2/88 (2,3%); dla 2 ataku: 0; dla 3 ataku: 4/55 (7,3%), dla 4 ataku: 1/37 (2,7%); dla 5 ataku: 0. - 3 dawki: Dla 1 ataku: 1/88 (1,1%); dla 2, 3, 4 i 5 ataku: 0. Większość ataków leczono pojedynczą dawką ikatybantu (w zależności od liczby ataków: 92,7-100%).	Pacjenci z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym, n/N (%): Dla 1 ataku: 35/88 (39,8%) dla 2 ataku: N=25/70 (35,7%), dla 3 ataku: N=20/55 (36,4%), dla 4 ataku: N=8/37 (21,6%), dla 5 ataku: N=7/31 (22,6%). Działania niepożądane ogółem/w zależności od ataku: brak danych.
Farkas i wsp. 2012 [84]	Czas od podania ikatybantu do poprawy symptomów napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, mediana dla ataków w obrębie: 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).	Czas od podania ikatybantu do ustąpienia objawów napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, mediana: 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).	b.d.	b.d.	Działania niepożądane: - (reakcje w miejscu podania): 9/9 (100%); - inne: 0.
Bork i wsp. 2007 [85]	Czas od przyjęcia ikatybantu do wystąpienia poprawy symptomów napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego,	Czas od wystąpienia maksymalnego skórno obrzęku naczynioruchowego do ustąpienia jego objawów (lub obecności minimalnego	b.d.	5/20 ataków skutecznie leczono lekami ratunkowymi (Brineritem)	Działania niepożądane: - (reakcje w miejscu podania): 15/15 (100%); - inne: 0.

Badanie [ref.]	Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku	Czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku lub całkowitego ustąpienia obrzęku	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	Odsetek pacjentów którym podano terapię ratunkową	Odsetek pacjentów ze zdarzeniami lub działaniami niepożądanymi
	mediana: Dla grupy leczonej ikatybantem 30 mg: 0,58 godziny.	obrzęku): 13,9 (SD: 12,3; zakres: 1,5-45,2) godziny (dla wszystkich leczonych pacjentów)			
Maurer i wsp. 2013/2014 [86]-[87]	b.d.	Czas do ustąpienia objawów ataku (godziny) w zależności w jakim czasie po rozpoczęciu objawów podano ikatybant [średnia]: <1 godziny: 5,8 vs ≥1 godziny: 8,8 (p<0,05) <2 godziny: 6,5 vs ≥2 godziny: 9,1 (p>0,05) < 5 godzin: 7,0 vs ≥5 godzin: 9,1 godzin (p>0,05) Czas od rozpoczęcia objawów ataku do ustąpienia objawów; średnia (SD) [godziny]: IOS (podanie ikatybantu przez personel): N=44; 7,9 (10,7) vs badanie FAST-3 (podanie ikatybantu przez personel): N=43; 28,3 (30,2)	b.d.	b.d.	b.d.
Aberer i wsp. 2014 [88]	Mediana czasu do rozpoczęcia poprawy objawów obrzęku w fazie samodzielnego podawania [godziny]: 3,8 i 2,0 (w ocenie VAS-3 i VAS dla pierwotnego miejsca obrzęku). Mediana czasu do rozpoczęcia poprawy objawów obrzęku w fazie „naive”: 2,0 i 2,0 (w ocenie VAS-3 i VAS dla pierwotnego miejsca obrzęku).	b.d.	b.d.	W fazie naiwnej („naive”) 2 (9,1%) chorych wymagało podania dodatkowej dawki ikatybantu. Ogółem 98 (91,8%) pacjentów zastosowało pojedynczą dawkę ikatybantu w przypadku samodzielnego podawania; 8,2% chorych wymagało podania dodatkowej dawki leku.	Pacjenci z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym w przypadku samodzielnego podania leku: 33 (34,0%); Pacjenci z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym w przypadku podania leku przez personel medyczny: 11 (50%). Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem wystąpiły u 7 (7,2%) w przypadku samodzielnego podania ikatybantu i u 2 (9,1%) pacjentów po podaniu leku przez personel medyczny.

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Badanie [ref.]	Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku	Czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku lub całkowitego ustąpienia obrzęku	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	Odsetek pacjentów którym podano terapię ratunkową	Odsetek pacjentów ze zdarzeniami lub działaniami niepożądanymi																				
Boccon-Gibod i wsp. 2012 [89]	Czas do pierwszej poprawy objawów ataku obrzęku (mediana; minuty): HAE typ 1: N=21; 15 [5; 120]	Czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku (mediana, godziny): HAE typ 1: N=11; 5 [15 min; 48]	b.d.	78% chorych na HAE typ I wymagało zastosowania 1 dawki ikatybantu	Jedynym obserwowanym działaniem niepożądanym były reakcje w miejscu podania u 14 pacjentów.																				
Campos i wsp. 2014 [90]	Czas (minuty) do rozpoczęcia ustępowania objawów, zakres, n/N (%): 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%).	Czas (godziny) do całkowitego ustąpienia objawów ataku (zakres): 4,3–33,4.	b.d.	Żaden pacjent nie wymagał podania dodatkowej dawki ikatybantu	Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych zaliczono reakcje w miejscu podania (podano informację jedynie w przeliczeniu na liczbę leczonych ataków [18/24] a nie pacjentów).																				
Krause i wsp. 2010 [91]	Czas (minuty) do wystąpienia poprawy (dla N=6): mediana 30 min (10–120 min)	Całkowite ustąpienie objawów (dla N=1): 4 godz.	b.d.	Wszyscy pacjenci leczeni pojedynczą dawką.	Łagodne reakcje w miejscu podania: 100% pacjentów.																				
Badanie o akronimie IOS (Maurer i wsp., 2019) [92]	b.d.	Czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku [godziny]: - ośrodki niemieckie (mediana): 3,0 - ośrodki europejskie (mediana): 7,0 Definicja punktu końcowego: b.d.	b.d.	Zestawienie ratunkowego zastosowania ikatybantu przez pacjentów leczonych w centrach niemieckich i pozostałych ośrodkach europejskich przedstawiono w tabeli. <table><tr><th colspan="2">Parametr</th><th>Ośrodk niemieckie (n=93)</th><th>Ośrodk europejskie (n=592)</th></tr><tr><td rowspan="5">Liczba iniekcji ikatybantu w przeliczeniu na atak, n (%)</td><td>Łącznie</td><td>544</td><td>3770</td></tr><tr><td>1</td><td>528 (97,1)</td><td>3454 (91,6)</td></tr><tr><td>2</td><td>12 (2,2)</td><td>288 (7,6)</td></tr><tr><td>3</td><td>4 (0,7)</td><td>24 (7,6)</td></tr><tr><td>4</td><td>0 (0)</td><td>3 (0,1)</td></tr></table>	Parametr		Ośrodk niemieckie (n=93)	Ośrodk europejskie (n=592)	Liczba iniekcji ikatybantu w przeliczeniu na atak, n (%)	Łącznie	544	3770	1	528 (97,1)	3454 (91,6)	2	12 (2,2)	288 (7,6)	3	4 (0,7)	24 (7,6)	4	0 (0)	3 (0,1)	b.d.
Parametr		Ośrodk niemieckie (n=93)	Ośrodk europejskie (n=592)																						
Liczba iniekcji ikatybantu w przeliczeniu na atak, n (%)	Łącznie	544	3770																						
	1	528 (97,1)	3454 (91,6)																						
	2	12 (2,2)	288 (7,6)																						
	3	4 (0,7)	24 (7,6)																						
	4	0 (0)	3 (0,1)																						

Badanie [ref.]	Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku	Czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku lub całkowitego ustąpienia obrzęku	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	Odsetek pacjentów którym podano terapię ratunkową	Odsetek pacjentów ze zdarzeniami lub działaniami niepożądanymi				
				<table><tr><td></td><td>6</td><td>0 (0)</td><td>1 (0)</td></tr></table> Częstość stosowania leków ratunkowych nie różniła się istotnie między pacjentami z Niemiec (138/576 ataków, 24,0%) i pacjentami z innych krajów (654/4303 ataki, 15,2%; p = 0,138).		6	0 (0)	1 (0)	
	6	0 (0)	1 (0)						
Zanichelli i wsp., 2017 [93]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	Z wyłączeniem stosowania <i>off label</i> oraz ciąży zgłoszono 341 zdarzeń niepożądanych występujących u 119 (21,4%) pacjentów. Spośród nich 43 zdarzenia niepożądane u 17 (3,1%) pacjentów uznane zostały z za związane z ikatybantem.				
Fernandez de Rojas i wsp., 2015 [95]	b.d.	Mediana (IQR) czasu do całkowitego ustąpienia objawów ataku: - podanie samodzielne: 3,4 (1,0–9,5) godziny, - podanie przez pracownika służby zdrowia: 3,5 (1,0–9,0) godziny. Definicja punktu końcowego: czas od wstrzyknięcia do ustąpienia objawów epizodu HAE	b.d.	Większość ataków ustępowała po pojedynczym zastrzyku (87,2% podań samodzielnych vs. 91,9% podań przez pracownika służby zdrowia). Odsetek ataków wymagających ponownego (2. lub 3.) podania leku (podanie samodzielne vs podanie przez pracownika służb zdrowia): 12,8% vs 8,1% (p = 0,084). Brak było statystycznie istotnych różnic w stosowaniu leków ratunkowych między podaniem leku przez pracownika służby zdrowia i podanie samodzielnym (odpowiednio 23,7 i 23,9%).	Ogółem 21/170 (12,3%) pacjentów zgłosiło 38 zdarzeń niepożądanych, z których 14 (u 4 pacjentów) uznane zostało za możliwe lub prawdopodobnie związane z ikatybantem.				
Caballero i wsp., 2018 [96]	b.d.	Do ustąpienia objawów ataku dochodziło istotnie wcześniej (p <0,001) u pacjentów z nadmierną masą ciała, w porównaniu z pacjentami o prawidłowym BMI.	b.d.	Większość ataków (71,9–83,8%) leczono pojedynczym wstrzyknięciem ikatybantu bez potrzeby dodatkowego podania ratunkowego osoczopochodnego inhibitora C1 esterazy, niezależnie od BMI.	Nie było różnicy w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy pacjentami o różnym statusie BMI. 2 pacjentów (0,6%) z nadwagą				

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Badanie [ref.]	Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku	Czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku lub całkowitego ustąpienia obrzęku	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	Odsetek pacjentów którym podano terapię ratunkową	Odsetek pacjentów ze zdarzeniami lub działaniami niepożądanymi
		Czas ustąpienia objawów ataku był natomiast istotnie dłuższy w przypadku pacjentów z nadwagą i otyłością, jeśli lek podany został ≥ 1 lub ≥ 2 godziny po wystąpieniu ataku w porównaniu z wcześniejszym przyjęciem ikatybantu. Prawdopodobnie ta nie była jednak obecna u pacjentów z prawidłowym BMI. Definicja punktu końcowego: czas od wstrzyknięcia ikatybantu do całkowitego ustąpienia objawów ataku			zgłosiło łącznie 3 ciężkie zdarzenia niepożądane uznane za związane z ikatybantem.
Aberer i wsp., 2017 [97]	b.d.	Czas do ustąpienia objawów ataku [godziny]: - profilaktyka długoterminowa (stosowana niezależnie od doraźnego leczenia ataków HAE ikatybantem), mediana (IQR): 4,5 (2,0-12,0), $p=0,869^*$ - androgeny mediana (IQR): 5,0 (2,0-11,5), $p=0,642^*$, - kwas traneksamowy mediana (IQR): 7,0 (2,0-20,5), $p=0,317^*$, - C1-INH mediana (IQR): 3,0 (2,4-4,0), $p=0,103^*$, - inne mediana (IQR): 4,0 (2,0-24,5), $p=0,565^*$, - brak profilaktyki długoterminowej (ikatybant podawany w ramach leczenia doraźnego) mediana (IQR): 6,0 (2,0-14,6)	803/973 (82,5%) ataków przełomowych i 1868/2255 (82,8%) ataków u chorych nieprzyjmujących profilaktyki długoterminowej ustępowało po podaniu pojedynczej dawki ikatybantu i bez użycia C1-INH jako dodatkowego leku ratunkowego. Definicja punktu końcowego: b.d.	C1-INH jako dodatkowy lek ratunkowy zastosowano w 95 (9,8%) atakach przełomowych oraz w 221 (9,8%) atakach odnotowanych u chorych nieprzyjmujących profilaktyki długoterminowej. Wielokrotne wstrzyknięcia ikatybantu zastosowano w 93 (9,6%) atakach przełomowych i w 189 (8,4%) atakach, które wystąpiły u chorych nieprzyjmujących profilaktyki długoterminowej.	b.d.

Badanie [ref.]	Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku	Czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku lub całkowitego ustąpienia obrzęku	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	Odsetek pacjentów którym podano terapię ratunkową	Odsetek pacjentów ze zdarzeniami lub działaniami niepożądanymi
		Definicja punktu końcowego: czas od wstrzyknięcia ikatybantu do całkowitego ustąpienia jakichkolwiek objawów brzęku naczynioruchowego			
Longhurst i wsp., 2015 [98]	b.d.	Mediana czasu do całkowitego ustąpienia objawów niezależnie od liczby wstrzyknięć, wynosiła 3,5 (IQR, 1,0–10,0) godziny Definicja punktu końcowego: czas od pierwszego wstrzyknięcia ikatybantu do całkowitego ustąpienia objawów ataku	b.d.	Łącznie ikatybant podano w celu leczenia 652 ataków u 170 pacjentów. C1-INH jako dodatkowy lek ratunkowy zastosowano w 9,1% napadów (53/581) leczonych 1 wstrzyknięciem i 32,4% napadów (23/71) leczonych więcej >1 wstrzyknięciem ikatybantu (p 0,001 dla stosowania C1-INH po jednym wstrzyknięciu w porównaniu z >1). W przypadku większości ataków (89,1% [581/652]) zastosowano pojedynczy zastrzyk ikatybantu; w przypadku 10,3% ataków (67/652) zastosowano 2 zastrzyki; a dla 0,6% ataków (4/652) zastosowano 3 zastrzyki.	Łącznie 14 zdarzeń niepożądanych u 4 pacjentów uznano za możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem ikatybantem. Wystąpiło jedno ciężkie zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (zapalenie żołądka). Nie zgłoszono żadnych zgonów.
Longhurst i wsp., 2016 [99]	b.d.	Czas do ustąpienia objawów ataku (dane dla n=26 chorych i 35 (brak danych: 32) ataków): mediana 6,0 (IQR, 2,0–21,0) godziny Definicja punktu końcowego: czas od pierwszego wstrzyknięcia ikatybantu do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku naczynioruchowego	b.d.	Pojedyncza iniekcja ikatybantu podana została w przypadku 87,9% ataków. W przypadku 9,0% napadów stosowano dodatkowe leki ratunkowe lub środki towarzyszące [leki przeciwbólowe (n = 1 napad); antyfibrinolityki (n = 2 ataki); anksjolityki i C1-INH (n = 1 atak); C1-INH (n = 1 atak); inne leki ratunkowe (n = 1 atak)].	2 zdarzenia niepożądane u 2 pacjentów zostały uznane za prawdopodobnie związane z ikatybantem.

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Badanie [ref.]	Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku	Czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku lub całkowitego ustąpienia obrzęku	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	Odsetek pacjentów którym podano terapię ratunkową	Odsetek pacjentów ze zdarzeniami lub działaniami niepożądanymi
Longhurst i wsp., 2018 [100]	b.d.	Czas do ustąpienia objawów ataku [godziny]: - Wielka Brytania (222 ataki z pełną dokumentacją): średnia 10,5 (SD:14,1), mediana 6,0 (IQR: 1,3, 14,0), - inne ośrodki (1120 ataki z pełną dokumentacją): średnia 11,8 (SD: 16,1), mediana 5,8 (IQR: 2,0, 14,1), p=0,2774 Definicja punktu końcowego: czas od pierwszego wstrzyknięcia ikatybantu do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku naczynioruchowego	b.d.	W Wielkiej Brytanii, z wyłączeniem jednego wyniku odstającego, z bardzo nietypowym wzorcem użycia ikatybantu, C1-INH zastosowano jako leki ratunkowe w 12,7% ataków (48/378 ataków u 15/57 pacjentów) w porównaniu z 9,2% ataków (304/3306 ataków w 86/436 pacjentów) u pacjentów spoza Wielkiej Brytanii.	b.d.
Toubi i wsp., 2018 [101]	b.d.	Czas do ustąpienia objawów ataku: - Izrael: mediana (Q1 - Q3): 4,0 (1,5, 9,4); minimum – maksimum: 0-60, - inne ośrodki: mediana (Q1-Q3): 6,0 (2,0-14,8); minimum-maksimum: 0-153, p=0,070 Definicja punktu końcowego: czas od pierwszego wstrzyknięcia ikatybantu do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku naczynioruchowego	b.d.	b.d.	b.d.
Otani i wsp., 2017 [102]	b.d.	Czas do ustąpienia objawów (podanie samodzielne vs podanie przez pracownika służby zdrowia): 402±448 minut vs 607±582 min; p=0,23.	b.d.	b.d.	Brak było ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z ikatybantem. 4 łagodne zdarzenia niepożądane zostały zgłoszone w czasie trwania badania i wystąpiły one u 4 pacjentów.

Badanie [ref.]	Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku	Czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku lub całkowitego ustąpienia obrzęku	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	Odsetek pacjentów którym podano terapię ratunkową	Odsetek pacjentów ze zdarzeniami lub działaniami niepożądanymi
		Definicja punktu końcowego: czas od wystąpienia objawów do całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zgodnie z raportem pacjenta			
Farkas i wsp., 2017 [103]	Czas do złagodzenia objawów: ogólna mediana 1,0 (95%CI: 1,0-1,1) godziny, bez różnic między dziećmi i młodzieżą (mediana 1,0; 95% CI, 1,0-2,0 godzin). Definicja punktu końcowego: - czas do złagodzenia objawów określany na podstawie ocenianej przez badacza punktacji objawów po leczeniu, definiowany jako najwcześniejszy moment po podaniu ikatybantu, w którym uzyskano $\geq 20\%$ poprawę w łącznej ocenie nasilenia objawów punktacji objawów, bez pogorszenia żadnego z jej pojedynczych komponentów.	Czas do minimalnych objawów [godziny]: ogólna mediana 1,1 (95%CI: 1,0-2,0); wyniki dla dzieci (1,9; 95% CI, 1,0-2,0) były podobne do tych dla młodzieży (1,0; 95%CI, 1,0-2,0). Definicja punktu końcowego: czas do wystąpienia minimalnych objawów, definiowany jako najwcześniejszy moment po podaniu ikatybantu, gdy wszystkie objawy były łagodne lub nie występowały (remisja kliniczna).	b.d.	Żaden z pacjentów w populacji, w której określono skuteczność, nie wymagał podania dodatkowych leków doraźnych w ciągu 48 godzin od zastosowania ikatybantu.	Odnotowano 32 zdarzenia niepożądane występujące u 9 (28,1%) pacjentów. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały u większości (90,6%) pacjentów..
Longhurst i wsp., 2017 [94]	b.d.	Czas do ustąpienia objawów po pierwszym wstrzyknięciu ikatybantu: 6,0 godzin. Definicja punktu końcowego: liczba godzin między podaniem ikatybantu a ustąpieniem objawów.	b.d.	10% (205/2156) napadów u pacjentów z C1-INH-HAE typu I/ II wymagało ponownego podania ikatybantu. Koncentrat C1-INH jako dodatkowe leczenie ratunkowe podawano jako środek ratunkowy w 205/2245 (9,1%) atakach u 65 pacjentów z C1-INH-HAE typu I/ II.	b.d.
Hinde i wsp.,	<u>Czas do początku</u>	<u>Czas do:</u>	U wszystkich pacjentów	b.d.	Trzy zdarzenia niepożądane

Badanie [ref.]	Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku	Czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku lub całkowitego ustąpienia obrzęku	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	Odsetek pacjentów którym podano terapię ratunkową	Odsetek pacjentów ze zdarzeniami lub działaniami niepożądanymi
2020 [104]	<u>ustępowania objawów ataku [godziny], mediana [95%CI]:</u> -- w ocenie lekarza: 0,98 [0,03; 2,00]; -- w ocenie pacjenta: 1,04 [0,30; 2,05]. Definicja punktu końcowego: czas w którym doszło do początku poprawy w zakresie objawów ataku (ocena przez lekarza i pacjenta).	- <u>wystąpienia złagodzenia objawów ataku [godziny], mediana [95%CI]:</u> -- populacja ogólna (N=8): 1,75 godz. [1,00; 2,50]; -- podanie samodzielne (N=3): 1,53 [1,52; 2,50]; -- podanie przez lekarza (N=5): 1,97 [1,00; 5,00]; - <u>do złagodzenia pierwotnych objawów ataku [godziny], mediana [95%CI]:</u> - 1,07 [1,00; 2,00]; - <u>niemal całkowitego ustąpienia objawów ataku [godziny], mediana [95%CI]:</u> -- 5,98 [1,50; 8,00]. Definicja punktu końcowego: - czas do wystąpienia złagodzenia objawów - 50% zmniejszenie nasilenia objawów w stosunku do wartości wyjściowej całkowitego wyniku w skali VAS; - czas do wystąpienia złagodzenia objawów pierwotnych - zmniejszenie wyjściowego wyniku VAS (mniej niż 6/7-krotność wyjściowego wyniku minus 16, jeśli VAS był większy lub równy 30 mm, lub 0,32-krotność wyniku wyjściowego, jeśli VAS był mniejszy niż 30 mm) dla objawu pierwotnego. Pierwotny objaw określano w zależności od miejsca ataku (ból brzucha w przypadku	obserwowano złagodzenie objawów.		wystąpiły u 3 z 8 pacjentów (37,5%): - 2 przypadki nasilenia lub ponownego obrzęku naczynioruchowego; - 1 przypadek bólu głowy. Nie zgłoszono zgonów, poważnych zdarzeń niepożądanych ani zdarzeń niepożądanych wymagających odstawienia ikatybantu. Reakcję w miejscu wstrzyknięcia zgłoszono u 7 z 8 pacjentów (87,5%); często zgłaszano również rumień, obrzęk i uczucie ciepła. Jeden przypadek rumienia u pacjenta, któremu ikatybant został podany przez lekarza, uznano za ciężką reakcję w miejscu wstrzyknięcia (ustąpił on po 2 godzinach od podania).

Badanie [ref.]	Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku	Czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku lub całkowitego ustąpienia obrzęku	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	Odsetek pacjentów którym podano terapię ratunkową	Odsetek pacjentów ze zdarzeniami lub działaniami niepożądanymi
		napadów brzusznych, silniejszy obrzęk skóry lub ból skóry w przypadku napadów skórnych, trudności w połykaniu lub zmiana głosu w przypadku napadów w obrębie krtani); - czas do niemal całkowitego ustąpienia objawów ataku - najwcześniejszy czas, w którym 3 kolejne wyniki w skali VAS były mniejsze niż 10 mm			
Honda i wsp., 2021 [105]	b.d.	b.d.	b.d.	Liczba wizyt na oddziale ratunkowym w celu podania C1-INH wyniosła: - przed początkowym przepisaniem ikatybantu: 117; - po początkowym przepisaniu ikatybantu: 120; - w ramach 120 wizyt po pierwszym przepisaniu ikatybantu, uwzględniając jedynie pacjentów podających lek samodzielnie: 15.	b.d.
Bygum i wsp., 2019 [106]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	Zdarzeń niepożądanych doświadczyło 28,0% starszych pacjentów leczonych ikatybantem w porównaniu do 21,2% pacjentów młodszych. Podobny odsetek pacjentów w podeszłym wieku i młodszych doświadczył co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego prawdopodobnie lub możliwe związane z ikatybantem (2,0% vs 2,7%). Żadne ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów w podeszłym wieku nie zostały uznane za prawdopodobnie związane z ikatybantem, podczas gdy u dwóch młodszych pacjentów zgłoszono trzy

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Badanie [ref.]	Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku	Czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku lub całkowitego ustąpienia obrzęku	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	Odsetek pacjentów którym podano terapię ratunkową	Odsetek pacjentów ze zdarzeniami lub działaniami niepożądanymi
					ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem: - zapalenie żołądka (n = 1) i refluksowe zapalenie przełyku (n = 1); - atak obrzęku naczynioruchowego (n = 1).

b.d. – brak danych; HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. hereditary angioedema); C1-INH – inhibitor C1 esterazy; min. – minuty; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); IQR – zakres międzykwartylowy (ang. *interquartile range*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); BMI – *Body Mass Index*; *wartość p pochodzi z mieszanego modelu powtarzanych pomiarów i porównuje ataki u chorych stosujących profilaktykę długoterminową do pacjentów, którzy jej nie stosowali.

Ikatybant jest skuteczniejszy w leczeniu ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w porównaniu z kwasem transksamowym, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa [76]-[78]. Wyniki badań o niższej wiarygodności [81]-[103], [104], w tym faz przedłużonych badań RCT oraz dane z rejestru IOS potwierdzają, że ikatybant jest skuteczny w leczeniu ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, w tym również w subpopulacji pediatrycznej [103]. W zależności od badania mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku wynosiła od 15 min [89] do 2 godz. [81], [82]; ikatybant był również skuteczny w przypadku leczenia kolejnych, wielokrotnych napadów obrzęku [81], [82]. Czas do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku po podaniu ikatybantu [mediana] wynosił w zależności od badania od 3 godzin [92] do 33,4 godzin [90], przy czym definicja całkowitego ustąpienia obrzęku była zróżnicowana lub niezdefiniowana precyzyjnie. Czas do ustąpienia objawów ataku obrzęku był krótszy w przypadku samodzielnego podania ikatybantu [102]. Zdecydowana większość ataków HAE wymagała podania jednej dawki ikatybantu; odsetek ten wahał się od 72% [96] do ok. 97% [92], co świadczy o skuteczności leku. Ikatybant był dobrze tolerowany przez pacjentów [81]-[103], [106], przy czym wielu pacjentów doświadcza reakcji w miejscu podania leku, zazwyczaj łagodnych [84], [85], [106].

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 konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Krótko- i długoterminowe obserwacje potwierdzają także dobrą tolerancję i akceptowalny profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Dodatkowo wyniki badań o niższej wiarygodności dotyczących komparatorów – technologii opcjonalnych (koncentratu inhibitora C1 esterazy i ikatybantu) 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 KONESTATU ALFA

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania konestatu alfa (Ruconest®) przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań/ zdarzeń niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych (opracowaniach wtórnych) oraz w opracowaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej, w tym uwzględniających pacjentów stosujących analizowaną interwencję we wskazaniach innych niż wnioskowane.

W celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania konestatu alfa poszukiwano danych z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada* (HC),
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Ostatecznie, w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono 7 referencji:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego Ruconest® (2100 j, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) [109],
- streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa, jak również raport dotyczący rozszerzenia wskazania na populację pediatryczną, a także na formę produktu leczniczego umożliwiającą samodzielne podanie, wydane przez EMA dla produktu leczniczego Ruconest® [110], [111], [112],
- podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Ruconest® [113],
- ulotkę dla pacjentów zatwierdzoną przez FDA i zawierającą informacje dotyczące produktu leczniczego Ruconest® (2 100 j, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) [114],
- zestawienie raportów dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych do Lareb oraz WHO [115].

Na stronie internetowej *Health Canada* (HC) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB) nie zidentyfikowano danych odnoszących się do produktu leczniczego Ruconest®.

Szczegółowe omówienie wyników i wniosków z opracowań uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa konestatu alfa zaprezentowano w rozdziale 14.9, natomiast podsumowanie zamieszczono w rozdziale 7.1.

7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA KONESTATU ALFA

Publikacje uwzględnione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa odnosiły się do zastosowania konestatu alfa w formie proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, przy czym, pomimo różnych postaci farmaceutycznych, w obu przypadkach zarówno dawkowanie leku, jak i substancja czynna były analogiczne. W uwzględnionych publikacjach substancja ta stosowana była w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*, HAE), jak również w leczeniu profilaktycznym u pacjentów dorosłych oraz populacji pediatrycznej. Dodatkowo, część grup badanych obejmowała także chorych bezobjawowych [109], [110], [111], [112], [113], [114], [115].

Zgodnie z danymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ruconest® najczęściej występującym działaniem niepożądanym po podaniu konestatu alfa są nudności ($\geq 1/100$ do $< 1/10$ przypadków) [109]. Pozostałe działania niepożądane takie jak: ból i zawroty głowy, niedoczulica, oszołomienie, obrzęk ucha, podrażnienie gardła, biegunka, dyskomfort w jamie brzusznej, zaburzenia czucia w obrębie jamy ustnej czy pokrzywka obserwowane były niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ przypadków) [109]. Z kolei w streszczeniu raportu EPAR jako najczęstsze działanie niepożądane (obserwowane u 1 do 10 pacjentów na 100) wymieniony został ból głowy [110]. Częstymi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) zgłaszanymi w badaniach klinicznych, na które zwrócono uwagę w ulotce dla pacjenta były, ponownie, bóle głowy, nudności i biegunka [114]. Z kolei w zakresie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych do Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organisation*, WHO) do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas stosowania konestatu alfa, niezależnie od dawki, należały: zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania, jak również nieprawidłowości należące do kategorii zranień i zatruc oraz wad wrodzonych i zaburzeń genetycznych [115]. **Co warto podkreślić w raporcie oceniającym możliwości rozszerzenia wskazania na samodzielne stosowanie konestatu alfa zwrócono uwagę, iż obserwowane podczas leczenia zdarzenia niepożądane charakteryzowały się, w przeważającej części, nasileniem łagodnym do umiarkowanego, a ich ogólna częstość była porównywalna w grupach przyjmujących konestat alfa i placebo (w ocenie bezpieczeństwa brano również pod uwagę badania, w których konestat alfa był podawany przez personel medyczny). Dodatkowo, większość z nich oceniana była jako niezwiązane z badanym lekiem [112].**

Warto zwrócić uwagę, iż częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była niska, niezależnie od dawkowania konestatu alfa (zakres dawek 50-100 j/ kg masy ciała, przy czym 100 j/ kg stanowi dawkę dwukrotnie większą niż obecnie zalecana w ChPL Ruconest®). Ponadto, wszystkie, z wyjątkiem jednego, zdarzenia poważne występujące

po podaniu konestatu alfa uznano za niezwiązane z badanym lekiem. Wspomniany wyjątek stanowiła reakcja nadwrażliwości o umiarkowanym nasileniu, uznana za prawdopodobnie związaną z przyjęciem konestatu alfa. Zaistniała ona u chorego z nieujawnioną kliniczną historią alergii na królika [112]. Do ciężkich zdarzeń niepożądanych relatywnie najczęściej raportowanych po wprowadzeniu do obrotu należały natomiast głównie reakcje w miejscu infuzji, takie jak wysypka, rumień, infekcja i/ lub ból [113]. W ulotce dla pacjenta jako ciężkie zdarzenia niepożądane również wymienione zostały reakcje anafilaktyczne [114].

W badaniach wziętych pod uwagę w ocenie możliwości rozszerzenia wskazania na stosowanie konestatu alfa w warunkach domowych rzadko odnotowywano obecność przeciwciał anty-C1INH i innych przeciwciał skierowanych przeciwko zanieczyszczeniom gospodarza (ang. *Host Related Impurities*, HRI), ponadto nie wiązały się z nimi objawy kliniczne. W danych zawartych w ulotce dla pacjenta oszacowano, iż co najmniej 10% pacjentów wytworzyło swoistą odpowiedź immunologiczną na Ruconest® po 5 leczonych nim atakach HAE. Jak jednak wspomniano, ewentualna identyfikacja przeciwciał nie była związana z objawami klinicznymi, co podkreślone zostało również w Planie Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RPM) [112], [113], [114].

U chorych uczestniczących w badaniach wziętych pod uwagę w ocenie możliwości rozszerzenia wskazania na stosowanie samodzielne/ domowe brak było przeciwciał neutralizujących przeciwko pdC1INH. Co więcej, w Planie Zarządzania Ryzykiem podkreślono, iż brak było podstaw do stwierdzenia, aby po leczeniu produktem Ruconest® powstawały przeciwciała neutralizujące [112], [113].

Dodatkowo, poza wspomnianą wcześniej reakcją o charakterze ciężkim, ewentualnie nadwrażliwości nie były poważne i zwykle ustępowały samoistnie [112]. Także w badaniach klinicznych wziętych pod uwagę w ChPL zaobserwowano jedynie jeden przypadek nadwrażliwości po zastosowaniu produktu Ruconest® [109]. Wnioskując właśnie w oparciu o pojedynczą, ciężką reakcję odnotowaną w trakcie badań klinicznych (pacjentka z grupy zdrowych ochotników w badaniach fazy I; epizod anafilaktyczny zależny od IgE występujący kilka minut po przyjęciu pierwszej dawki leku - 100 j./ kg m.c.) określono, iż wystąpienie nadwrażliwości na produkt stanowi jedyne poważne ryzyko związane ze stosowaniem konestatu alfa. Należy jednak zwrócić uwagę, iż anafilaktycznych zdarzeń niepożądanych nie zgłoszono u żadnego pacjenta z HAE, który uczestniczył w badaniach w ramach programu rozwoju klinicznego. Również w analizie prospektywnej (badanie C1 1310) u żadnego pacjenta nie wystąpiła reakcja alergiczna po leczeniu konestatem alfa [113]. Stosowanie produktu leczniczego Ruconest® zostało jednak przeciwwskazane u chorych ze znanym uczuleniem na króliki [109], [110], [113]. Dlatego też, przed rozpoczęciem leczenia konestatem alfa należy przeprowadzić wywiad z pacjentem, dotyczący uprzedniej ekspozycji na antygeny królika oraz wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących reakcję uczuleniovą. Ponadto, należy dokładnie monitorować stan wszystkich pacjentów i prowadzić uważną obserwację, czy nie występują u nich jakiegokolwiek

objawy nadwrażliwości. Zaleca się także, aby poinformować pacjentów o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak: pokrzywka, pokrzywka uogólniona, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i reakcja anafilaktyczna. Jeśli takie objawy wystąpią po podaniu leku, pacjenci powinni natychmiast powiadomić lekarza, a w przypadku reakcji anafilaktycznej lub wstrząsu podjąć należy natychmiastowe leczenie [109], [114]. Ważnymi działaniami jakie powinny być podjęte w celu minimalizacji ryzyka reakcji nadwrażliwości jest więc przede wszystkim edukacja pracowników służby zdrowia, jak również samych pacjentów [113].

Dodatkowo, choć uznaje się, że reakcje krzyżowe między mlekiem krowim a mlekiem królika są mało prawdopodobne, nie można wykluczyć możliwości wystąpienia tego rodzaju reakcji krzyżowych u pacjentów z potwierdzoną klinicznie alergią na mleko krowie. Należy zatem obserwować, czy u pacjentów nie występują podmiotowe i przedmiotowe objawy nadwrażliwości po podaniu produktu Ruconest® [109]. Jednocześnie jednak, w badaniach zaobserwowano, iż brak było znaczenia klinicznego istniejących wcześniej przeciwciał IgE przeciwko alergenom zwierzęcym, innym niż królicze. Ryzyko nadwrażliwości typu I było zatem znikome u chorych bez klinicznej alergii na króliki. Jako minimalne oceniono także ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na konestat alfa [112].

Należy także zwrócić uwagę, iż w badaniach wykorzystanych w celu oceny możliwości rozszerzenia wskazania do stosowania produktu leczniczego Ruconest® na samodzielne/ domowe podawanie nie zostały odnotowane żadne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (ang. *thromboembolic*, TE) [112]. Jest to szczególnie istotna informacja, ponieważ tego typu nieprawidłowości wymienione zostały na liście potencjalnych, istotnych zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Ruconest® w Planie Zarządzania Ryzykiem. W badaniach odnotowano w tym zakresie 1 przypadek zawału mięśnia sercowego u 58-letniego pacjenta (badanie C1 1304) ponad 2 miesiące po pojedynczym podaniu 100 j./kg m.c. konestatu alfa i jest mało prawdopodobne, aby zdarzenie to było związane z podaniem analizowanej substancji. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu obejmowały zakrzepicę płuc, zator tętnicy płucnej, niedrożność naczyń, zakrzepicę żył podobojczykowych i szyjnych, przemijający napad niedokrwienności oraz udar naczyniowy mózgu, przy czym wszystkie te zdarzenia oceniono jako ciężkie i w większości przypadków nie podano jak się zakończyły. Brak było zatem możliwości analizy związku przyczynowego odnotowanych zdarzeń z zastosowaniem konestatu alfa. Dlatego też, aby dodatkowo potwierdzić, że ryzyko zakrzepowo-zatorowe związane ze stosowaniem leku Ruconest® (50 lub 100 j./kg m.c.) jest znikome, podjęto badanie w celu oceny jego wpływu na aktywację krzepnięcia i fibrynolizy u pacjentów z HAE, w leczeniu ostrego napadu choroby. W analizie tej nie zaobserwowano wpływu konestatu alfa na oceniane parametry, brak było zatem możliwości określenia częstotliwości występowania zdarzeń naczyniowo-zakrzepowych w wyniku przyjmowania analizowanej substancji. Jednocześnie, w badaniu odnoszącym się do profilaktycznego zastosowania osoczopochodnego C1-INH (produkt leczniczy Cinryze®), częstość występowania takich zdarzeń wynosiła około 5%. Należy zwrócić uwagę, iż ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych szczególnie dotyczy osób z założonym na stałe

cewnikiem dożylnym/ portem, zakrzepicą w wywiadzie, podstawową miażdżycą tętnic, stosujących doustne środki antykoncepcyjne lub niektóre środki androgenowe, jak również osób skrajnie otyłych i trwale unieruchomionych [113]. Należy także podkreślić, iż to właśnie u tych chorych zgłaszane były ostatecznie ciężkie tętnicze i żyłne epizody zakrzepowo-zatorowe [114].

Warto również zwrócić uwagę, iż w badaniach wykorzystanych w celu oceny możliwości rozszerzenia wskazania do stosowania produktu leczniczego Ruconest® na samodzielne/ domowe podawanie nie pojawiły się także żadne obawy dotyczące bezpieczeństwa w odniesieniu do wyników badań laboratoryjnych, zmiany w pomiarach podstawowych czynności życiowych i/ lub zapisach EKG [112].

Co ważne, profil bezpieczeństwa związany z wielokrotnym podawaniem rhC1INH okazał się zgodny z profilem związanym z przyjęciem dawki pojedynczej – stosowanie ocenianej substancji było bezpieczne i dobrze tolerowane przez pacjentów [112]. Co ważne dotyczyło to także niebezpieczeństwa występowania reakcji nadwrażliwości (odpowieź przeciwciał IgE), które zidentyfikowane zostało jako jedyne poważne ryzyko związane ze stosowaniem konestatu alfa [113].

W głównym badaniu C1 1209, przeprowadzonym w populacji pediatrycznej (2-12 roku życia) zaobserwowano, iż co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 55% pacjentów. Podobnie, w analizach zbiorczych (uwzględniających wyniki innych badań, gdzie część pacjentów należała do populacji pediatrycznej) zdarzenia niepożądane odnotowano, ogółem, u 57% badanych. Do najczęściej obserwowanych w populacji pediatrycznej nieprawidłowości (niezależnie od stopnia ciężkości) należały: zapalenie nosogardzieli, gardła i/ lub górnych dróg oddechowych, infekcja wirusowa, wymioty, nudności, ból brzucha, biegunka, bóle i zawroty głowy oraz nieprawidłowości w zakresie morfologii limfocytów. Należy zwrócić uwagę, iż większość z nich miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i nie była związana z podaniem analizowanej substancji. Zdarzenia niepożądane o wysokim nasileniu (po leczeniu 1. ataku, badanie C1 1209) zgłoszono jedynie u 2/20 (10,0%) chorych - były to ból brzucha i wymioty [111].

Jedynym zdarzeniem odnotowanym w badaniu C1 1209, uznanym za możliwie związane z ocenianą substancją była nieprawidłowa morfologia limfocytów (dwukrotnie u 2 pacjentów). Zgodnie z wyjaśnieniami podmiotu odpowiedzialnego zdarzenia takie wystąpiły jednak nie bezpośrednio po leczeniu, ale najwcześniej 10 dni od przyjęcia analizowanej substancji, przy czym ¾ z nich zaistniały później niż 30 dni po leczeniu (31, 38, 55 dni). W analizach zbiorczych z kolei, jako możliwe/ prawdopodobnie związane z przyjmowaniem konestatu alfa określone zostały następujące zdarzenia: biegunka, nudności, parestezje, ból i/ lub zawroty głowy, dyzuria, wysypka pęcherzykowa, podrażnienie gardła, utrzymujące się podwyższenie poziomu gamma- glutamylotransferazy, dyskomfort w jamie brzusznej i nadwrażliwość, pieczenie skóry, ból pleców, wzdęcia, nasilone

łzawienie, dreszcze, zmęczenie, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, świąd i wysypka, suchość w ustach, niedociśnienie, niepokój oraz zmęczenie. Należy jednak zwrócić uwagę, iż wymienione zdarzenia miały charakter łagodny. Ryzyko ich wystąpienia zostało jednak odpowiednio odzwierciedlone w ChPL Ruconest® [109], [111].

Poza wspomnianymi zmianami morfologii limfocytów przyjmowanie konestatu alfa nie było związane ze znaczącymi zmianami w zakresie wyników badań laboratoryjnych. Jedynie u 2/20 pacjentów uczestniczących w badaniu głównym zgłoszono klinicznie istotne nieprawidłowości tj. podwyższoną wartość wskaźnika sedymentacji erytrocytów w 28. dniu po leczeniu ataku 3., a u drugiego z chorych - wysoki poziom monocytów i niską liczbę leukocytów w dniu 28. po leczeniu ataku 10.. W fazie RCT, jak i otwartej fazie przedłużonej jednego z badań dodatkowych odnotowano u pacjentów podwyższone stężenia D-dimerów, co dotyczyło zarówno grupy przyjmującej konestat alfa, jak i kontrolnej. Uległy one jednak ostatecznie zmniejszeniu w obu grupach. Zgodnie z danymi dostępnymi w literaturze, wczesne wysokie stężenia D-dimerów odzwierciedlają prawdopodobnie trwający atak HAE, który jest związany z aktywacją zarówno krzepnięcia, jak i fibrynolizy [111].

U jednego chorego uczestniczącego w badaniu C1 1209 wystąpiła także niewielka tachykardia zatokowa, była ona jednak obecna również w chwili wystąpienia ataku. Poza wspomnianym przypadkiem brak było dalszych, utrzymujących się i/ lub znaczących klinicznie, zmian w parametrach życiowych pacjentów [111].

Brak było dowodów na zwiększenie częstości zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia (ang. *Treatment-emergent Adverse Events*, TEAE) w zależności od kolejności ataków, choć odnotowano, iż większy odsetek pacjentów doświadczył zdarzeń niepożądanych po pierwszym ataku, w porównaniu z leczeniem kolejnych epizodów. Wystąpiły one u 40% chorych, a ich liczba wahała się od 1 do 9 [111].

Co ważne, podczas badania C1 1209, nie wystąpił żaden zgon. 3 pacjentów doświadczyło jednak 9 ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia (ang. *Treatment-emergent Serious Adverse Events*, TESAE) po leczeniu ataków 1., 2. lub 4. Najczęstsze ciężkie TEAE należały do kategorii infekcji i zakażeń pasożytniczych i obejmowały zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, zapalenie migdałków i infekcję wirusową. Także w badaniach dodatkowych nie został odnotowany żaden zgon związany z TEAE, a jedyna odnotowana śmierć pacjenta (spowodowana obrzękiem krtani) uznana została za niezwiązaną z analizowanym leczeniem. Zgłoszono natomiast następujące, ciężkie zdarzenia niepożądane: ostry zawał mięśnia sercowego 70 dni po leczeniu i zapalenie migdałków, napady HAE, ciężkie zawroty głowy, poważne zapalenie płuc i obrzęk obwodowy, umiarkowana reakcja nadwrażliwości i zakażenie dróg moczowych z posocznicą (wystąpiły dwukrotnie u jednej osoby, raz o nasileniu łagodnym i raz ciężkim), ciężka przepuklina brzuszna, ostre zapalenie wyrostka robaczkowego oraz stulejkę. Należy jednak zaznaczyć, iż wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane ostatecznie ustąpiły i żadne z nich nie było związane z przyjmowaniem konestatu alfa, z wyjątkiem reakcji nadwrażliwości, którą uznano za prawdopodobnie związaną z leczeniem. Dane laboratoryjne sugerowały, że zdarzenie to nie było reakcją IgE-zależną [111].

W głównym badaniu dotyczącym populacji pediatrycznej, ani też badaniach dodatkowych, nie odnotowano natomiast żadnych zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (takich jak reakcje nadwrażliwości typu I na IgE, reakcje nadwrażliwości typu III na konestat alfa, wywołanie nabytego obrzęku naczynioruchowego lub powikłania zakrzepowo-zatorowe). Obserwowano jedynie sporadyczne, przemijające odpowiedzi immunologiczne na konestat alfa i zanieczyszczenia związane z gospodarzem, ale bez powiązanych objawów klinicznych. U 2/ 20 pacjentów potwierdzono obecność przeciwciał przeciwko C1INH podczas badania przesiewowego lub prezentacji ataku, a u 8/20 pacjentów stwierdzono przeciwciała anty-HRI. U żadnego z pacjentów nie wystąpiły natomiast przeciwciała neutralizujące C1INH. Nie zaobserwowano także wpływu immunogenności na skuteczność kliniczną lub bezpieczeństwo analizowanej substancji. U żadnego z chorych nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych związanych z reakcjami anafilaktycznymi. Także w badaniach dodatkowych wyniki powyżej wartości granicznej przeciwciał anty-C1-INH były zazwyczaj jedynie odosobnionymi lub przejściowymi przypadkami i nie wiązały się z objawami istotnymi klinicznie, co dotyczyło także ewentualnej obecności przeciwciał przeciwko HRI. Brak było natomiast przeciwciał neutralizujących i IgE przeciw nabłonkowi królika [111].

Częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży okazały się więc podobne jak obserwowane u pacjentów dorosłych [109], [111], [114]. Dane dotyczące bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 5 roku życia dodatkowo uzasadniły rozszerzenie wskazania na populację pediatryczną. Ekstrapolacja danych dotyczących bezpieczeństwa na młodszych pacjentów (2-4 lata) uznana została za akceptowalną pod warunkiem, że dalsze dane dotyczące bezpieczeństwa zostaną dostarczone po zatwierdzeniu wskazania [111].

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania Ruconest® w warunkach domowych oraz jego samodzielnego podawania. Potencjalne zagrożenia związane z leczeniem w warunkach domowych wiążą się z samym podawaniem produktu oraz z leczeniem działań niepożądanych, w szczególności niedostatecznej skuteczności i omówionych powyżej reakcji nadwrażliwości. Decyzja o zastosowaniu leczenia w warunkach domowych u każdego pacjenta powinna być podjęta przez lekarza prowadzącego oraz z dbałością o odpowiednie przeszkolenie oraz okresową kontrolę stosowania produktu [109]. Co więcej, firma wprowadzająca Ruconest® do obrotu zobowiązała się dołożyć starań, aby personel medyczny mający przepisywać produkt otrzymał materiały szkoleniowe zawierające informacje dotyczące właściwego stosowania leku. W celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Ruconest® w Charakterystyce Produktu Leczniczego i ulotce dla pacjenta zawarto również zalecenia i środki ostrożności przeznaczone dla personelu medycznego i pacjentów [109], [110], [113], [114]. Błędy w administracji leku oraz zdarzenia niepożądane związane z samodzielnym podaniem i/ lub podaniem domowym ujęte zostały również na liście potencjalnego ryzyka związanego z zastosowaniem ocenianego produktu leczniczego w zakresie Planu Zarządzania Ryzykiem. **Należy**

jednak zwrócić uwagę, iż nie zostały zidentyfikowane konkretne wzorce błędów i/ lub potencjalnych błędów sugerujących jakiekolwiek nowe obawy dotyczące bezpieczeństwa. Ponadto, warto również podkreślić, iż większość zgłoszeń zdarzeń niepożądanych związanych z samodzielnym podaniem leku pochodziła z USA, gdzie brak jest jakichkolwiek wymagań dotyczących badań przed ekspozycją. Co więcej oceniono, iż jak dotąd, brak jest danych wskazujących na zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych przy samodzielnym podawaniu leku. Teoretycznie, najpoważniejszym zdarzeniem niepożądany związanym z samodzielnym podawaniem leku może być zator powietrzny (wstrzyknięcie dużej ilości powietrza), przykładowo, w wyniku zbyt gwałtownego wstrząsania fiolki zawierającej lek. Jest jednak mało prawdopodobne, aby niewielka objętość pęcherzyków powietrza stanowiła zagrożenie bezpieczeństwa po podaniu dożylnym, co potwierdzają także dane uzyskane z w wyniku przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu, w których nie zgłaszano przypadków zatorowości powietrznej [113].

Brak jest doświadczenia dotyczącego stosowania produktu leczniczego Ruconest® u kobiet w ciąży i karmiących piersią. Jednocześnie jednak, w jednym badaniu na zwierzętach obserwowano szkodliwy wpływ na reprodukcję. Dlatego też produkt leczniczy Ruconest® nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży i karmienia piersią, z wyjątkiem sytuacji, kiedy lekarz prowadzący uzna, że korzyści z leczenia przewyższają możliwe ryzyko. Należy w tym kontekście zwrócić uwagę, iż w zakresie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych do Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organisation*, WHO) jednymi z najczęściej raportowanych nieprawidłowości były te należące do kategorii wad wrodzonych i zaburzeń genetycznych (przy czym brak było informacji odnoszących się do typu/ rodzaju odnotowanych nieprawidłowości) [115]. Podobnie jak w przypadku ciąży, bezpieczeństwo i skuteczność podawania produktu Ruconest® przed lub w trakcie porodu nie zostały określone, dlatego też powinien być on stosowany tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie potrzebne. Szczególną skuteczność należy także zachować w przypadku podawania ocenianej substancji kobietom karmiącym, choć brak jest informacji świadczących o przenikaniu konestatu alfa do mleka ludzkiego [109], [114].

Jako jeden z istotnych aspektów ryzyka związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Ruconest® zidentyfikowany został także ewentualny brak skuteczności ocenianej substancji. Był on odnotowywany w przypadku, kiedy czas do początku ustępowania objawów (odczucia ulgi przez pacjenta) był dłuższy niż 4 godziny. W badaniach, brak skuteczności konestatu alfa obserwowano w 5–20% przypadków, a ryzyko potrzeby podania drugiej dawki leku szacowane było na 4–10% napadów. Przegląd dostępnych danych uzyskanych po wprowadzeniu do obrotu wykazał, że występowanie braku skuteczności mieściło się w zakresie obserwowanym w badaniach klinicznych. Warto także zaznaczyć, iż trudno jest odróżnić brak działania leku od postępującego nasilenia choroby,

jednak ze względu na znaną śmiertelność z powodu HAE, a zwłaszcza możliwość poważnych konsekwencji klinicznych ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego w okolicy krtani, możliwy brak skuteczności klasyfikowany jest jako istotne, zidentyfikowane ryzyko [113].

Nie prowadzono badań dotyczących interakcji konestatu alfa z innymi produktami leczniczymi. W literaturze naukowej opisano jednak interakcje pomiędzy aktywatorem plazminogenu tkankowego (ang. *tissue-type plasminogen activator*, tPA) i produktami leczniczymi zawierającymi C1-INH. Dlatego też, nie należy jednocześnie stosować produktu leczniczego Ruconest® i tPA. Dodatkowo, produkt leczniczy Ruconest® zawiera sód, co powinno być wzięte pod uwagę w przypadku chorych kontrolujących przyjmowanie tego pierwiastka w diecie [109].

Podsumowując, wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa stosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1 wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa oraz bardzo dobrą tolerancję leku. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych, niezależnie od dawki należały: bóle brzucha i nudności, bóle i zawroty głowy, zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania. Co warto podkreślić, odnotowane zdarzenia niepożądane charakteryzowały się, w przeważającej części, nasileniem łagodnym do umiarkowanego, a ich ogólna częstość była porównywalna w grupach przyjmujących konestat alfa i placebo. Dodatkowo, większość z nich oceniono była jako niezwiązane z badanym lekiem. Warto zwrócić uwagę, iż częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była niska, niezależnie od grupy dawkowania. Stosowanie konestatu alfa przeciwwskazane jest u chorych ze znanym uczuleniem na króliki, ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Dlatego też stosowanie produktu leczniczego Ruconest® jest u nich przeciwwskazane. Częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży okazały się podobne jak obserwowane u pacjentów dorosłych. Co ważne, profil bezpieczeństwa związany z wielokrotnym podawaniem konestatu alfa okazał się zgodny z profilem związanym z przyjęciem dawki pojedynczej – stosowanie ocenianej substancji było bezpieczne i dobrze tolerowane przez pacjentów. Dotyczyło to także niebezpieczeństwa występowania reakcji nadwrażliwości związanych z IgE. Brak było danych wskazujących na zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych przy samodzielnym podawaniu leku, co potwierdzają także informacje uzyskane z w wyniku przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu.

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 10 przeglądów systematycznych bez meta-analizy, o charakterze opisowym [116], [117], [118], [119], [121], [120], [122], [123], [124], [125].

W części uwzględnionych przeglądów systematycznych, poza metodami leczenia nagłych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, opisano również postępowanie profilaktyczne w perspektywie krótko- i długoterminowej [116], [118], [120], [122], [123], [125]. W 2 przeglądach systematycznych, przedstawiono aspekty związane z różną patofizjologią, diagnostyką, obrazem klinicznym i leczeniem obrzęku naczynioruchowego indukowanego bradykininą (w tym HAE), ale także obrzęku naczynioruchowego związanego z aktywnością mastocytów [117], [119].

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano również 8 analiz zbiorczych opisanych w 11 referencjach: Suez i wsp., 2012 [126], Riedl i wsp., 2017 [127]/ 2015[128], Baker i wsp., 2018 [129]/ 2017[130], Reshef i wsp., 2012 [131], Riedl i wsp., 2014 [132], Bernstein i wsp., 2017 [133]/ Li i wsp., 2014 [134], Hofman i wsp., 2014 [135], Baker i wsp., 2017 [136].

Ocenę metodologii przeglądów systematycznych dokonaną w skali AMSTAR 2 przedstawiono dokładnie w rozdziale 14.8, natomiast szczegółowe omówienie wyników i wniosków z opracowań wtórnych jak i analiz zbiorczych zaprezentowano w rozdziale 14.12.

8.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Przeglądy systematyczne – podsumownie najważniejszych wyników i wniosków

W dwóch przeglądach systematycznych [116], [120] przedstawiono zagadnienia związane z leczeniem oraz profilaktyką dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w populacji pediatrycznej. Jak podkreślono w publikacji [116] szacuje się, że 50-75% pacjentów doświadcza pierwszego napadu HAE w okresie do 12. roku życia. Ostre napady dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w okresie niemowlęcym są rzadko raportowane, niemniej w badań wynika, że średni wiek, w którym występuje pierwszy ostry napad HAE wynosi od 5 do 11 lat. Mimo, że ciężkie lub zagrażające życiu napady nie występują tak często w populacji pediatrycznej jak u chorych dorosłych, obserwuje się, że ich częstość oraz nasilenie może wzrosnąć między 3 a 6 rokiem życia, a potem w okresie dojrzewania. Autorzy przeglądu [116] wskazali, że korzyści z substytucyjnego podawania osoczopochodnego inhibitora C1 esterazy w ostrym napadzie HAE u dzieci zostały udokumentowane już w 1994 roku, niemniej nadal, wiarygodne dane dotyczące leczenia dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w populacji pediatrycznej są ograniczone. Podkreślono, że terapie dostępne ówczesznie w USA (rok publikacji

przeglądu – 2019) w leczeniu napadów HAE u dzieci są ograniczone w porównaniu z metodami takiego leczenia w Europie. Autorzy przeglądu wskazali, że jedynie osoczopochodny C1-INH Berinert® jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu ostrych napadów HAE bez względu na wiek. Wskazano również, że inny preparat osoczopochodny - Cinryze®, mimo braku rejestracji do podawania w stanach nagłych, może być podawany *off-label* u pacjentów w każdym wieku, w takiej dawce jak Berinert®. W przypadku rekombinowanego C1-INH tj. konestatu alfa, był on ówczesnie dostępny do stosowania od 13. roku życia.

Celem przeglądu [120] opublikowanego w 2017 roku było określenie konsensusu zaleceń odnośnie postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u pacjentów pediatrycznych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy. Jak podkreślili autorzy opracowania, konieczne jest zaprojektowanie i przeprowadzenie badań klinicznych 3 fazy, które określiłyby i udokumentowały efekty postępowania profilaktycznego i leczenia stanów ostrych u chorych w każdej grupie wiekowej. Wskazano także kierunki przyszłych badań, które umożliwią wygodniejsze i mniej obciążające i stresujące sposoby profilaktycznego podania leków (podskórnie lub drogą doustną), a także na konieczność wdrażania długoterminowych programów monitorowania efektów leczenia HAE w populacji dziecięcej, która w okresie wzrostu i rozwoju narażona jest na dodatkowe działania niepożądane zastosowanych terapii.

Należy podkreślić, że w ostatnim czasie opublikowano badania dotyczące zastosowania konestatu alfa w populacji dzieci w wieku 2-13 lat i aktualnie preparat Ruconest® jest już zarejestrowany w Unii Europejskiej do stosowania w populacji pediatrycznej od 2. roku życia.

Informacje przedstawione w opracowaniu [124] stanowią opinię eksperta opartą na dowodach naukowych (ang. *evidence-based*) z zakresu leczenia ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora C1 esterazy. Jak podkreślił autor przeglądu, metody leczenia ostrych stanów w przebiegu HAE uległy w czasie ostatniej dekady znacznemu rozwojowi, dzięki czemu istotnie poprawiła się jakość życia pacjentów z HAE. Dostępne aktualnie (przegląd z roku 2018) preparaty do stosowania w leczeniu ostrych napadów HAE obejmują: osoczopochodny C1-INH – Berinert®, rekombinowany C1-INH – konestat alfa (Ruconest®), kompetycyjnego antagonistę receptora B2 dla bradykininy – ikatybant (Firazyr®) oraz inhibitora osoczowej kalikreiny – ekalantyd. W długoterminowej profilaktyce stosuje się drugi osoczopochodny koncentrat C1-INH – preparat Cinryze®. Jak podkreślono, wszystkie ww. preparaty są skuteczne w leczeniu ostrych napadów HAE, co udokumentowano w ramach wiarygodnych badań klinicznych, niemniej bezpośrednie porównanie efektów klinicznych tych preparatów jest aktualnie niemożliwe ze względu na charakter choroby – rzadko występującej i potencjalnie zagrażającej życiu.

Dane z badań obserwacyjnych i analiz *post-hoc* badań RCT dostarczyły dodatkowych dowodów wskazujących na korzyści z jak najwcześniejszego wdrożenia leczenia, a także podkreśliły znaczenie

odpowiedniego dawkowania substytutów C1-INH, zwiększonego dostępu do preparatów do samodzielnego podawania oraz konieczność minimalizacji ryzyka nawrotu napadów.

Doświadczenia wykazały, że wyższe dawki inhibitora C1 esterazy niż wcześniej rekomendowano mogą być korzystne w leczeniu nagłych stanów, niemniej tylko rekombinowany preparat C1-INH był analizowany pod tym kątem (zależność dawka – odpowiedź). Leczenie wczesnych objawów napadu HAE, niezależnie od rodzaju zastosowanego, zarejestrowanego preparatu wiąże się z szybszym ich ustąpieniem, skróceniem czasu trwania napadu i łagodniejszym przebiegiem, w porównaniu z późniejszym podaniem leku. W przeglądzie podkreślono dobrą tolerancję omawianych preparatów, których podawanie wiąże się z niskim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Wskazano jednocześnie na przypadki rozwoju zakrzepicy w czasie stosowania osoczipochodnego C1-INH oraz wystąpienia anafilaksji na antygeny królicze w przypadku podania produktu rekombinowanego. Podawanie ikatybantu wiąże się najczęściej z reakcjami miejscowymi, podczas gdy ekalantyd może powodować ogólnoustrojowe reakcje anafilaktyczne i musi być podawany pod kontrolą.

Na podstawie dostępnych danych, autor przeglądu wskazuje także, że stosowanie osoczipochodnego koncentratu C1-INH jest najlepiej udokumentowaną opcją w pierwszej linii leczenia ostrych napadów HAE u kobiet w ciąży i u dzieci.

W przeglądzie systematycznym [121] opublikowanym w 2016 roku również podkreślono brak danych literaturowych z zakresu bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej różnych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Niemniej, w ramach ww. opracowania przeprowadzono przegląd wyników badań klinicznych oraz pośrednie porównanie dostępnych danych dla efektów leczenia kraniowych napadów obrzęku naczynioruchowego, w tym analizowano czas do rozpoczęcia ustępowania objawów HAE oraz konieczność ponownego podania dawki leku. Z prospektywnych badań klinicznych wyodrębniono dane dotyczące łącznie 881 ostrych napadów HAE w obrębie krtani, które leczone były: osoczipochodnym koncentratem C1-INH w stałej dawce 500 lub 1000 j. lub w dawce dostosowanej do masy ciała (20 j./kg m.c.), rekombinowanym preparatem C1-INH w stałej dawce 2100 j. lub dawce zależnej od masy ciała (50 j./ kg m.c.), antagonistą receptora B2- ikatybantem w dawce 30 mg lub inhibitorem kalikreiny – ekalantydem w dawce 30 mg.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazały, że dawka osoczipochodnego C1-INH zależna od masy ciała (20 j./ kg m.c.) podana w czasie ostrego, kraniowego napadu HAE zapewnia najszybsze działanie tj. najkrótszy czas do rozpoczęcia ustępowania objawów (15 minut). W dalszej kolejności, najkrótsza mediana do początku ustępowania objawów napadu raportowana była po podaniu osoczipochodnego C1-INH w stałej dawce lub podania ikatybantu (30-45 minut). W przypadku podania ekalantydu lub rekombinowanego C1-INH (konestatu alfa), czas ten wynosił odpowiednio 1,5 oraz 2 godziny. Dodatkowo, zastosowanie osoczipochodnego C1-INH w dawce 20 j./ kg m.c. w czasie żadnego z 48 analizowanych napadów HAE nie wymagało podania kolejnej dawki leku. Autorzy przeglądu podkreślili

jednak, że ze względu na heterogeniczność uwzględnionych badań oraz ograniczenia wynikające z opisowego charakteru porównania, raportowane wyniki mogą jedynie pozwolić na wysunięcie hipotezy [121].

W przeglądzie systematycznym opublikowanym w 2015 roku [122] przedstawiono obszerne dane dotyczące rekombinowanego inhibitora C1 esterazy tj. konestatu alfa (produkt leczniczy Ruconest®), tj. informacje z zakresu syntezy preparatu, parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, a także wyniki oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania konestatu alfa podawanego pacjentom z ostrym napadem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Podkreślono bezpieczeństwo dożylnego podawania rekombinowanego preparatu w kontekście potencjalnego ryzyka transmisji patogenów w porównaniu z produktami C1-INH uzyskiwanymi z ludzkiego osocza. Z kolei globalne, wieloośrodkowe badania kliniczne wykazały, że konestat alfa cechuje się wysoką skutecznością i dobrą tolerancją u pacjentów z ostrym napadem HAE. Leczenie za pomocą rekombinowanego preparatu C1-INH wiąże się z uzyskaniem szybkiej i utrzymującej się poprawy w zakresie objawów napadu obrzęku naczynioruchowego. Autor opracowania wskazał również na wstępne (ówcześnie) wyniki badań sugerujące korzystny efekt konestatu alfa podawanego w ramach długoterminowej profilaktyki u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Podkreślono, że szybki początek działania, utrzymujące się efekty kliniczne oraz korzystny profil bezpieczeństwa rekombinowanego C1-INH stanowią o jego efektywnym zastosowaniu w leczeniu ostrych napadów HAE.

W przeglądzie systematycznym [125] wykazano, iż ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowozatorowych u pacjentów leczonych C1-INH jest ogólnie niskie, a czynniki ryzyka obserwowane w badaniach są zgodne z przedstawionymi w ulotkach i informacjach dołączonych do poszczególnych produktów. Rezultaty te potwierdza także opinia eksperta klinicznego, którą zawarto w publikacji. Dodatkowo, ekspert zwrócił także uwagę na istotną niejednorodność dostępnych w literaturze badań pod względem ich projektów, jak i sposobu raportowania danych, dlatego interpretacja ryzyka zakrzepicy jest trudna.

W ramach niniejszej Analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach wtórnych, które dotyczyły zastosowania interwencji wnioskowanej tj. konestatu alfa (produkt leczniczy Ruconest®) oraz preparatów wybranych na komparatory tj. osoczopochodnego C1-INH (produkt leczniczy Berinert®) oraz antagonisty receptora B2 dla bradykininy – ikatybantu (produkt leczniczy Firazyr®) w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Uwzględnione przeglądy systematyczne cechują się niską [121] i krytycznie niską [116], [117], [118], [119], [120], [122], [123], [124], [125] jakością metodologiczną, wynikającą m.in. z opisowego

charakteru przeglądu, ograniczonej syntezy danych (za wyjątkiem przeglądu [121]), przeszukaniem tylko 1 elektronicznej bazy danych (za wyjątkiem przeglądu [118] i [121]), braku opisu o sposobie selekcji badań lub braku oszacowania błędu systematycznego.

Podsumowując, konestat alfa oraz jego komparatory (technologie opcjonalne: koncentrat inhibitora C1 esterazy i ikatybant) **są skuteczne w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym.**

Analizy zbiorcze - podsumowanie najważniejszych wyników i wniosków

Podsumowując, wyniki zidentyfikowanych analizach zbiorczych wskazują, iż konestat alfa stosowany w leczeniu ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1:

- jest skuteczny w zakresie leczenia ostrych napadów w populacji ogólnej pacjentów z HAE, w tym niezależnie od ich lokalizacji tj. w obrębie: twarzy, układu moczowo-płciowego, ataków obwodowych, ataków z zajęciem górnych dróg oddechowych oraz brzucha [126], [127]/ [128], [129]/ [130], [131], [132], [133]/ [134],
- jest skuteczny w leczeniu ostrych ataków choroby i cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa w populacji pediatrycznej [136],
- w przeważającej części przypadków pozwala na istotne skrócenie czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów oraz pozwala na uzyskanie trwałej (≥ 3 dni) odpowiedzi na leczenie,
- cechuje się skutecznością w leczeniu ataków wielokrotnych, co odnotowane zostało niezależnie od lokalizacji epizodów [131], [133], jak również specyficznie w przypadku ataków brzusznych [126],
- zastosowany w dawce 100 j/ kg nie przynosi dodatkowych korzyści w porównaniu z zalecaną dawką 50 j/ kg [131],
- cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa - jest ogólnie dobrze tolerowany, a ewentualne zdarzenia niepożądane w przeważającej części mają charakter łagodny i/ lub umiarkowany i nie wiążą się z występowaniem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, reakcji nadwrażliwości oraz obecnością przeciwciał anty-C1-INH, anty-rhC1-INH i przeciwko zanieczyszczeniom związanym z gospodarzem [127]/ [128], [131]; korzystny profil bezpieczeństwa odnotowany został również w populacji pediatrycznej [136],
- nie ma istotnego wpływu na poziom białka C-reaktywnego u chorych z HAE, niezależnie od występowania lub braku objawów napadu [135].

W żadnym ze zidentyfikowanych opracowań nie odniesiono się do samodzielnego podawania konestatu alfa [126], [127]/ [128], [129]/[130], [131], [132], [133]/ [134], [133], [135], [136].

9. DYSKUSJA

Celem niniejszego opracowania była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) konestatu alfa (produkt leczniczy Ruconest®, 2100 j, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (ang. *hereditary angioedema*, HAE) wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Niniejsze opracowanie zostało przygotowane w celu ubiegania się przez Wnioskodawcę o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) w ramach wykazu leków refundowanych.

Wnioskowane wskazanie, tj. dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, spowodowane jest brakiem inhibitora C1 esterazy (C1-INH) 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. Z uwagi na podłoże genetyczne HAE jest chorobą przewlekłą, o nawracającym charakterze [357], [357], [358].

Napady obrzęku pojawiają się w różnych odstępach czasu i mogą być wywoływane przez szereg czynników, np. stres, zabiegi stomatologiczne lub medyczne, infekcje, stosowane leki, zmiany temperatury jak również pojawiać się samoistnie [357], [358], [360], [361]. **Największym zagrożeniem dla zdrowia i życia są napady dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego zlokalizowane w obrębie krtani** [358], [361], [362]. Umieralność w wyniku ostrych napadów obrzęku krtani i związanych z nimi zaburzeniami oddychania szacuje się nawet na 15–33% [364], [340]. 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 [364], [365]. **Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy związany jest także ze znacznym obciążeniem ekonomicznym.** Należy zwrócić uwagę, iż hospitalizacje związane z zaostrzeniami stanowią źródło przeważającej części kosztów bezpośrednich związanych z omawianym schorzeniem. **Dodatkowo, obciążenie ekonomiczne (zarówno pośrednie, jak i bezpośrednie) HAE uzależnione jest od miejsca, w którym odbywa się terapia umożliwiającą przerwanie ataku (w domu/ w szpitalu), przy czym jest ono istotnie niższe, jeżeli chorzy mają możliwość samodzielnego podania leku** [367], [368], [369].

Z uwagi na często nieprzewidywalny charakter ataków, pacjentom często stale towarzyszy uczucie niepokoju. Lęk przed wystąpieniem kolejnego epizodu stanowić może także

dodatkowe źródło stresu, który należy do czynników mogących indukować napady choroby. Opisany problem wyraża się także w obniżonej jakości życia mierzonej za pomocą Szpitalnej Skali Lęku i Depresji (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS). W badaniu hiszpańskim zaobserwowano, iż 38% i 14% pacjentów doświadczyło klinicznie znaczącego lęku i depresji. Co ważne, wyniki tego samego badania wskazują również, że HAE ma negatywny wpływ na jakość życia pacjentów każdego dnia, nawet jeśli nie dojdzie w danym momencie do wystąpienia ataku, ponieważ nadal odczuwają oni niepokój i ograniczenia w codziennym funkcjonowaniu [366]. **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.**

Postępowanie z pacjentem, u którego rozpoznano dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, ma na celu przede wszystkim zapobieganie występowaniu objawów, a w przypadku wystąpienia ostrych ataków obrzęku – leczenie dostosowane do nasilenia tych objawów [355], [370], [371], [372], [373], [374], [358]. W Polsce podstawową metodą leczenia napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego jest substytucja niedoborowego C1-INH lub blokowanie receptorów bradykininowych B2. Do pierwszej grupy leków zaliczane są preparaty osoczo pochodnego C1-INH (Berinert®) lub rekombinowanego C1-INH (Ruconest®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, refundowany w Polsce do dnia 1.09.2020; w związku z jego wycofaniem z rynku przez producenta obecnie brak jest w Polsce finansowanego ze środków publicznych produktu leczniczego zawierającego rekombinowany C1-INH). Jako antagonistę receptorów bradykininowych B2 stosowany jest z kolei ikatybant (Firazyr®) [370], [355].

Istotną częścią leczenia epizodów HAE jest możliwie najwcześniejsze podanie leku, co pozwala zahamować/ spowolnić progresję objawów oraz daje relatywnie lepsze efekty terapeutyczne, nie tylko w zakresie redukcji nasilenia objawów, ale również szybkości ich ustępowania. Wytyczne polskie i światowe rekomendują przeszkolenie pacjentów do samodzielnego podawaniu leku. **Samodzielne podawanie preparatów przerywających atak obrzęku jest kluczowe dla skuteczności postępowania terapeutycznego, ponieważ umożliwia szybkie rozpoczęcie leczenia, ograniczenie nasilenia, skrócenie czasu trwania napadu oraz zmniejszenie ryzyka związanych z nim zagrożeń zdrowotnych.** Szczególnie szybkiej interwencji wymagają obrzęki występujące w obrębie dróg oddechowych (ryzyko uduszenia), napady brzuszne (wyniszczający charakter i ból) oraz obrzęki rejonu dłoni i stóp (upośledzenie funkcjonalności) [370], [371], [372], [373], [374].

Konestat alfa (Ruconest®) jest rekombinowanym analogiem ludzkiego inhibitora esterazy C1 wytwarzanym za pomocą technologii rekombinacji DNA w mleku transgenicznych królików. W badaniach wykazano, że **właściwości hamujące konestatu alfa są porównywalne z obserwowanymi dla inhibitora C1 esterazy pochodzącego z ludzkiego osocza** [109]. Zatem, niedobór inhibitora C1 esterazy lub jego nieprawidłowe funkcjonowanie w przebiegu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego mogą być uzupełniane podaniem rekombinowanego inhibitora C1 esterazy (konestatu alfa).

Konestat alfa (produkt leczniczy Ruconest®, 2100 j, proszek do sporządzania roztworu do infuzji) po raz pierwszy uzyskał dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej w 2010 roku, zatem w praktyce klinicznej jest stosowany z powodzeniem od 10 lat, o czym świadczą liczne badania obserwacyjne [14]-[24], [39]-[48]. Wysoka skuteczność i bezpieczeństwo konestatu alfa zostały docenione w decyzji Prezesa AOTMiT z 2013 roku [363], który pozytywnie zarekomendował refundację Ruconestu® w leczeniu ostrych ataków HAE. Dzięki temu Ruconest® w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji (przeznaczony do podawania przez personel medyczny/pracowników służby zdrowia) był finansowany ze środków publicznych w Polsce do 1.09.2020 roku [355]. Aktualnie (październik 2020 roku) konestat alfa w dotychczas refundowanej postaci został wycofany z listy refundacyjnej przez producenta, zatem w Polsce **nie są obecnie finansowane żadne preparaty zawierające konestat alfa, co stanowi istotny brak oraz znaczącą niedogodność dla pacjentów, którzy dotychczas go stosowali**. Niemniej jednak **w odpowiedzi na niezaspokojone potrzeby chorych związane z możliwością samodzielnego podania leku w przypadku ostrego ataku obrzęku, opracowano stanowiący przedmiot niniejszej analizy Ruconest® (konestat alfa, 2100 j, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w postaci zestawu zawierającego wszystkie elementy niezbędne do podania leku przez wykwalifikowany personel medyczny lub samodzielnie przez pacjenta lub opiekuna, po uprzednim przeszkoleniu przez pracownika służby zdrowia**. Zestaw ten zawiera:

- 1 fiolkę z proszkiem (konestat alfa),
- 1 fiolkę z rozpuszczalnikiem (ang. *water for injection*, WFI),
- 2 złączki do fiolek,
- 1 strzykawkę,
- 1 zestaw do infuzji z przewodem 35 cm i igłą 25G,
- 2 waciki nasączone alkoholem,
- 1 jałowy wacik z włókniny,
- 1 plaster samoprzylepny [109].

Pod względem zawartości aktywnej substancji czynnej, czyli konestatu alfa oraz jego dawkowania, Ruconest® - proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (interwencja

wnioskowana) oraz dotychczas refundowany Ruconest® - proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, są identyczne.

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji (technologii wnioskowanej - konestat alfa, Ruconest® proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1 u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych), w pierwszej kolejności brano pod uwagę stosowaną praktykę kliniczną w Polsce, zarejestrowane wskazania dla leków oraz polskie i światowe wytyczne praktyki klinicznej [355], [370], [371], [372], [373], [374].

Za odpowiednie komparatory (technologie opcjonalne) dla produktu leczniczego Ruconest® (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1 uznano:

- inhibitor C1 esterazy (Berinert®, 1 500 j/ 500 j., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji),
- ikatybant (Firazyr®, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce).

W wyniku przeglądu medycznych baz danych dla konestatu alfa odnaleziono następujące badania pierwotne:

- 2 badania randomizowane (RCT) dotyczące porównania konestatu alfa (podawanego przez personel medyczny) z placebo: badania o akronimach C1 1205-01 [4] i C1 1310 [5]-[12];
- 16 badań o niższej wiarygodności, w tym:
 - 1 badanie dotyczące użyteczności konestatu alfa (w postaci proszku i rozpuszczalnika – zestawu do samodzielnego podawania), w populacji ochotników: Fuchs 2015 [13];
 - 6 badań obserwacyjnych, w których konestat alfa podawano w warunkach domowych/samodzielnie: Farkas 2015-2018/Veszeli 2017 [14]-[16], Andrasi i wsp. 2020/2019 [17]-[18], Manson i wsp. 2014 [19], Farkas i wsp. 2014 [20]-[21], Dang i wsp. 2019 [22], Grivcheva-Panovska i wsp. 2020 [23]-[24];
 - 1 badanie eksperymentalne, jednoramienne dotyczące podawania konestatu alfa (przez personel medyczny) w populacji pediatrycznej: Reshef i wsp. 2019 [25]-[30];
 - 8 badań w których konestat alfa podawał personel medyczny lub brak było danych o osobie podającej lek: kontynuację/fazę otwartą (OLE) badania o akronimie C1 1205-01 [32], [2], OLE badania o akronimie C1 1310 [33]-[36], Relan i wsp. 2009 [37]/Baboeram i wsp. 2010 [38], Valerieva i wsp. [39], [40]/Hakl i wsp. 2017-2019, [41]-[45], Hakl i wsp., 2017 [46], Zanichelli i wsp., 2015 [47], Bernstein i wsp., 2019 [48], Bernstein i wsp. [49]/Moldovan i wsp. 2018, [50].

Zidentyfikowane badania RCT C1 1205-01 [4] i C1 1310 [5]-[12] były podwójnie zamaskowane, typu *superiority* i porównywano w nich stosowanie konestatu alfa z placebo w leczeniu ostrych

napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym. Ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w obu powyższych badaniach oceniono jako niską. Jakość badań o niższej wiarygodności (jednoramiennych) dla konestatu alfa została oceniona na:

- 2 punkty w skali NICE w przypadku badań: Manson i wsp. 2014 [19], Hakl i wsp., 2017 [46], Zanichelli i wsp., 2015 [47], Bernstein i wsp., 2019 [48];
- 3 punkty w skali NICE w przypadku badań: Bernstein i wsp., 2018 [49]/ Moldovan i wsp., 2018 [50];
- 4 punkty w skali NICE w przypadku badania: Farkas 2015-2018/Veszeli 2017 [14]-[16];
- 5 punktów w skali NICE w przypadku badań: Fuchs 2015 (CSR) [13], Andradi i wsp. 2020/2019 [17]-[18];
- 6 punktów w skali NICE w przypadku badania: Valerieva i wsp. [39]/ Hakl i wsp. 201-2019 [41]-[44], [45],
- 7 punktów w skali NICE w przypadku badań: Reshef i wsp. 2019 [25]-[30], OLE badania o akronimie C1 1205-01 [32], [2]; OLE badania o akronimie C1 -1310 [33]-[36].

Wiarygodność opisów przypadków Dang i wsp. 2019 [22] oraz Grivcheva-Panovska i wsp. 2020 [23]-[24] została oceniona jako niska.

W przypadku komparatora, tj. koncentratu inhibitora C1 esterazy (Berinertu®) zidentyfikowano:

- 2 badania RCT dotyczące porównania koncentratu inhibitora C1 esterazy z placebo o akronimach I.M.P.A.C.T.1 [51]-[53], [60] i Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]-[55];
- 13 badań o niższej wiarygodności: I.M.P.A.C.T.2 [53], [56]-[62], Squeglia i wsp., 2016 [63], Spanò i wsp., 2018 [64], Dempster, 2018 [65], Demir i wsp. 2019 [66], Federici i wsp., 2018 [67], Zanichelli i wsp., 2015 [68], Petraroli i wsp., 2015 [69], badanie o akronimie SABHA Zachinelli i wsp., 2018) [70], Fox i wsp. 2017 [71], Busse i wsp., 2017 [72], Farkas i wsp., 2016 [73], Farkas i wsp., 2013 [74], Kreuz i wsp. 2012 [75].

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono jako niskie w przypadku badań RCT I.M.P.A.C.T.1 [51]-[53], [60] i Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]-[55]; oba badania były podwójnie zaślepione, typu *superiority* względem placebo. Z kolei jakość badań nierandomizowanych z grupą kontrolną: Squeglia i wsp., 2016 [63]/ Spanò i wsp., 2018 [64], Federici i wsp., 2018 [67] została oceniona jako średnia w skali NOS, a badania Zanichelli i wsp., 2015 [68] jako niska.

Jakość badań o niższej wiarygodności (jednoramiennych) dla konestatu alfa została oceniona na:

- 2 punkty w skali NICE w przypadku badania: Demir i wsp. 2019 [66];
- 4 punkty w skali NICE w przypadku badań: Dempster, 2018 [65], Petraroli i wsp., 2015 [69];
- 5 punktów w skali NICE w przypadku badań: Zanichelli i wsp., 2018 [70], Fox i wsp. 2017 [71], Farkas i wsp., 2013 [74], Kreuz i wsp. 2012 [75];
- 6 punktów w skali NICE w przypadku badania: Busse i wsp., 2017 [72];

- 7 punktów w skali NICE w przypadku badań: I.M.P.A.C.T.2 [53], [56]-[62], Farkas i wsp., 2016 [73].

W wyniku przeszukania medycznych baz danych dla drugiego komparatora, ikatybantu, zidentyfikowano:

- 2 badania RCT, w których oceniano efektywność kliniczną ikatybantu w porównaniu z placebo o akronimach FAST-1 [76]-[78] i FAST-3 [79]-[80];
- 1 badanie RCT porównujące zastosowanie ikatybantu względem kwasu traneksamowego o akronimie FAST-2 [76]-[78];
- 25 badań o niższej wiarygodności dla ikatybantu: kontynuację/fazę otwartą (OLE) badania o akronimie FAST-1 [81], [76], OLE badania o akronimie FAST-2 [82], [76], OLE badania o akronimie FAST-3 [83], [79], [80]; Farkas i wsp. 2012 [84], Bork i wsp. 2007 [85], Maurer i wsp. 2013/2014 [86]-[87], Aberer i wsp. 2014 [88], Boccon-Gibod i wsp. 2012 [89], Campos i wsp. 2014 [90], Krause i wsp. 2010 [91], Maurer i wsp., 2019 [92], Zanichelli i wsp., 2017 [93], Fernandez de Rojas i wsp., 2015 [95], Caballero i wsp., 2018 [96], Aberer i wsp., 2017 [97], Longhurst i wsp., 2015 [98], Longhurst i wsp., 2016 [99], Longhurst i wsp., 2018 [100], Toubi i wsp., 2018 [101], Otani i wsp., 2017 [102], Farkas i wsp., 2017 [103], Longhurst i wsp., 2017 [94], Hinde i wsp., 2020 [104], Honda i wsp., 2021 [105], Bygum i wsp., 2019 [106].

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniach FAST-1 [76]-[78] i FAST-3 [79]-[80] oceniono jako niskie/niejasne. Wszystkie badania były podwójnie zaślepione, typu *superiority*, przy czym wątpliwości budzi metoda randomizacji z zastosowaniem minimalizacji stochastycznej.

Jakość badań o niższej wiarygodności (jednoramiennych) dla ikatybantu została oceniona na:

- 3 punkty w skali NICE w przypadku badania Honda i wsp., 2021 [105];
- 4 punkty w skali NICE w przypadku badań: Farkas i wsp. 2012 [84], Campos i wsp. 2014 [90], Maurer i wsp., 2019 [92], Longhurst i wsp., 2016 [99];
- 5 punktów w skali NICE w przypadku badań: Boccon-Gibod i wsp. 2012 [89], Zanichelli i wsp., 2017 [93], Fernandez de Rojas i wsp., 2015 [95], Caballero i wsp., 2018 [96], Aberer i wsp., 2017 [97], Longhurst i wsp., 2015 [98], Toubi i wsp., 2018 [101], Longhurst i wsp., 2017 [94];
- 6 punktów w skali NICE w przypadku badań: Maurer i wsp. 2013/2014 [86]-[87], Bygum i wsp., 2019 [106];
- 7 punktów w skali NICE w przypadku badań: faza OLE badania FAST-1 [81], [76], faza OLE badania FAST-2 [82], [76], faza OLE badania FAST-3 [83], [79], [80], Bork i wsp. 2007 [85], Aberer i wsp. 2014 [88], Longhurst i wsp., 2018 [100], Otani i wsp., 2017 [102], Farkas i wsp., 2017 [103], Hinde i wsp., 2020 [104].

Wiarygodność opisu przypadków Krause i wsp. 2010 [91] została oceniona jako niska.

We wszystkich badaniach [50] zidentyfikowanych dla konestatu alfa uczestniczyli pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (lub wyodrębniono dla nich dane), wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy (tj. typu I lub II), którzy stosowali analizowaną interwencję w celu leczenia ostrych ataków obrzęku. Wyjątek stanowiło badanie Fuchs 2015 [13], w którym brali udział ochotnicy, którzy prawdopodobnie nie chorowali na HAE i mieli za zadanie podać analizowaną interwencję do modelu ramienia z żyłą. Celem badania Fuchs 2015 [13] była jednakże ocena zrozumiałości instrukcji i wykonalności podania konestatu alfa w postaci zestawu do samodzielnego podawania (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań), a rekrutacja ochotników wynikała z chęci przetestowania najgorszego scenariusza, w którym konestat alfa miał być podawany przez osoby bez doświadczenia medycznego i wcześniejszego szkolenia przez pracownika służby zdrowia. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zaleceniami w ChPL Ruconest® (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) [109], samodzielne podanie leku przez pacjenta czy opiekuna jest możliwe jedynie w sytuacji wcześniejszego przeszkolenia przez fachowego pracownika służby zdrowia.

Populacja pacjentów uczestniczących w badaniach dedykowanych konestatowi alfa była zróżnicowana pod względem wiekowym: w badaniu Reshef i wsp. 2019 [25]-[30] uczestniczyli jedynie pacjenci pediatryczni w wieku od 2-12 lat, natomiast w pozostałych badaniach, o ile odniesiono się do wieku chorych - byli to głównie dorośli lub młodzież i osoby dorosłe [50].

W badaniach RCT, kryterium włączenia stanowił wiek ≥ 12 lat w badaniu C1 1205-01 [4] i ≥ 13 lat (≥ 18 lat w przypadku chorych spoza USA i Kanady) w badaniu C1 1310 [5]-[12].

Szczególną subpopulację stanowiły ciężarne pacjentki z HAE, które uczestniczyły z badaniach Bernstein i wsp., 2019 [48] i Bernstein i wsp. [49]/Moldovan i wsp. 2018, [50]. Rozpatrując wszystkie badania łącznie [12], [14]-[50], konestatem alfa leczono zróżnicowane lokalizacje obrzęku, w tym brzuszne, krtaniowe, twarzowe, obwodowe, a jedynym badaniem w którym ograniczono się do jednej lokalizacji obrzęku było Hakl i wsp., 2017 [46], dedykowane chorym z atakami w obrębie krtani.

Pod względem liczby leczonych ataków w badaniach RCT C1 1205-01 [4] i C1 1310 [5]-[12] uwzględniano jedynie jeden atak u pacjenta, natomiast w badaniach o niższej wiarygodności, [12], [14]-[50], w tym w fazach OLE badań RCT, były to ataki wielokrotne.

W przypadku komparatorów, w badaniach również uczestniczyli pacjenci z HAE (lub w przypadku uwzględnienia innych rodzajów obrzęku – wyniki dla osób z HAE były przedstawione oddzielnie) we wszystkich kategoriach wiekowych tzn.:

- pacjenci pediatryczni (koncentrat C1-INH - Busse i wsp., 2017 [72], Farkas i wsp., 2013 [74], Kreuz i wsp. 2012 [75], częściowo [54]-[55]; ikatybant: [103]);
- osoby dorosłe/młodzież i osoby dorosłe (koncentrat C1-INH: [51]-[71], Farkas i wsp., 2016 [73], w tym pacjentki ciężarne [71]; ikatybant: [76]-[102]).

W przypadku badania RCT dla koncentratu inhibitora C1 esterazy I.M.P.A.C.T.1 [51]-[53], [60] uwzględniano jedynie wybrane lokalizacje obrzęku, tj. w obrębie brzucha lub twarzy, a w badaniach RCT dla ikatybantu FAST-1 [76]-[78] i FAST-3 [79]-[80] wykluczano pacjentów z poważnymi atakami krtaniowymi. Niemniej jednak uwzględniając łącznie wszystkie badania (w tym o niższej wiarygodności) zidentyfikowane dla komparatorów [56]-[74], [81]-[103], pod względem miejsca wystąpienia leczono obrzęki we wszystkich lokalizacjach (brzuszne, twarzowe, obwodowe, krtaniowe). Pod względem liczby leczonych ataków w badaniach RCT I.M.P.A.C.T.1 [51]-[53], [60], FAST-1 [76]-[78] i FAST-3 [79]-[80] uwzględniano jedynie jeden atak HAE, natomiast w badaniach o niższej wiarygodności, dla komparatorów, w tym w fazach OLE badań RCT, leczono ataki wielokrotne.

Podsumowując, populacja pacjentów uwzględniona w badaniach dla konestatu alfa odpowiada w wysokim stopniu docelowej populacji chorych, która może odnieść największe korzyści ze stosowania analizowanej interwencji, zatem jej reprezentatywność należy ocenić wysoko. Również w przypadku komparatorów, tj. koncentratu inhibitora C1 esterazy i ikatybantu reprezentatywność populacji oceniono jako wysoką.

Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania i sposobu podawania, leczenie konestatem alfa (Ruconest®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) należy rozpocząć pod kierunkiem i nadzorem lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. U osób o masie ciała do 84 kg stosuje się jedno wstrzyknięcie dożylnie 50 j./kg masy ciała, z kolei u osób o masie ciała 84 kg lub większej - jedno wstrzyknięcie dożylnie 4200 j. (2 fiolki). W przypadku niedostatecznej odpowiedzi klinicznej można podać dodatkową dawkę produktu (50 j./kg masy ciała do 4200 j.). Produkt leczniczy Ruconest® musi być podawany przez wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia do czasu, aż pacjent (lub jego opiekun) będzie w stanie podawać produkt po odbyciu odpowiedniego szkolenia oraz w porozumieniu z pracownikiem służby zdrowia [109].

Pod względem dawkowania, w przypadku badań dotyczących konestatu alfa:

- stosowano dawkę w pełni zgodną z zalecaną w ChPL (wysoka reprezentatywność interwencji): C1 1205-01 [1]-[4] (przy czym nie odniesiono się, czy u osób o masie ciała ≥ 84 kg stosowano stałą dawkę 4200 j), C1 1310 [5]-[12], Fuchs 2015 (CSR) [13], Andrasi i wsp. 2020/2019 [17]-[18], Grivcheva-Panovska i wsp. 2020 [23]-[24], Reshef i wsp. 2019 [25]-[30], OLE badania C1 1205-01 [32], [2], OLE badania C1 1310 [33]-[36];
- stosowano dawkowanie nie w pełni zgodne, ale zbliżone do zalecanego w ChPL (średnia reprezentatywność interwencji): Manson i wsp. 2014 [19], Farkas i wsp. 2014 [20]-[21], Valeriewa i wsp. [39]/Hakl i wsp. 2017-2019, [41]-[45], Hakl i wsp., 2017 [46], Zanichelli i wsp., 2015 [47], Bernstein i wsp., 2019 [48], Bernstein i wsp. [49]/Moldovan i wsp. 2018, [50];

- dawkowanie było niższe niż w ChPL (niska-umiarkowana reprezentatywność interwencji): Farkas i wsp. 2014 [20]-[21];
- nie podano informacji o dawkowaniu konestatu alfa w badaniach/dawkowanie opisano niejasno (niejasna reprezentatywność interwencji): Farkas 2015-2018/Veszeli 2017 [14]-[16], Dang i wsp. 2019 [22], Relan i wsp. 2009 [37]/Baboeram i wsp. 2010 [38].

Jedynie w badaniu Fuchs 2015 [13] podano jednoznacznie informację, że konestat alfa stosowano w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (a więc zestawu do samodzielnego podawania).

W badaniach Farkas 2015-2018/Veszeli 2017 [14]-[16], Andrasi i wsp. 2020/2019 [17]-[18], Manson i wsp. 2014 [19], Farkas i wsp. 2014 [20]-[21], Dang i wsp. 2019 [22], Grivcheva-Panovska i wsp. 2020 [23]-[24] wszyscy lub znaczna część pacjentów stosowała konestat alfa w warunkach domowych/samodzielnie co pozwala przypuszczać, że mógł to być zastaw do samodzielnego podania, a w przypadku pozostałych badań analizowana interwencja była podawana przez pracownika służby zdrowia lub nie podano informacji o osobie wykonującej wstrzyknięcie [12], [25]-[50].

Podsumowując, reprezentatywność interwencji pod względem dawkowania w przypadku badań dla konestatu alfa należy uznać za stosunkowo wysoką, ponieważ w większości badań, w tym w badaniach RCT stosowano dawkowanie zgodne lub zbliżone zalecanego w ChPL. W większości badań konestat alfa był podawany przez personel medyczny, w 6 badaniach obserwacyjnych [14]- [24] i 1 badaniu użyteczności [13], konestat alfa był podawany samodzielnie/w domu zatem pod względem osoby wykonującej wstrzyknięcie reprezentatywność interwencji należy ocenić stosunkowo wysoko. W przypadku wykorzystania zestawu do samodzielnego podawania konestatu alfa, ogólną reprezentatywność interwencji oceniono jako niejasną/średnią, z uwagi na to, że w większości badań z samodzielnym podaniem/podaniem w domu nie przedstawiono wprost informacji o wykorzystaniu zestawu zawierającego proszek i rozpuszczalnik.

W przypadku koncentratu inhibitora C1 esterazy (Berinertu®) zalecanym dawkowaniem jest 20 j/kg masy ciała (we wstrzyknięciu dożylnym lub wlewie). Decyzja odnośnie zastosowania terapii domowej dla indywidualnego pacjenta powinna być podjęta przez lekarza prowadzącego, który powinien zapewnić odpowiednie szkolenie pacjenta oraz weryfikację terapii domowej w odstępach czasu [334].

Pod względem dawkowania, w przypadku badań dotyczących koncentratu inhibitora C1 esterazy:

- stosowano dawkę w pełni zgodną z zalecaną w ChPL (wysoka reprezentatywność interwencji) : I.M.P.A.C.T.1 [51]-[53], [60], I.M.P.A.C.T.2 [53], [56]-[62], Squeglia i wsp., 2016 [63]/ Spanò i wsp., 2018 [64], Zanichelli i wsp., 2015 [68], Farkas i wsp., 2016 [73],
- stosowano dawkowanie nie w pełni zgodne, ale zbliżone do zalecanego w ChPL (średnia reprezentatywność interwencji): Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]-[55] (25 j/kg),

Federici i wsp., 2018 [67], Fox i wsp. 2017 [71], Busse i wsp., 2017 [72], Farkas i wsp., 2013 [74] oraz Kreuz i wsp. 2012 [75] (w zależności od masy ciała dawka 500 j lub 1000 j);

- nie podano informacji o dawkowaniu koncentratu C1-INH w badaniach/dawkowanie opisano niejasno (niejasna reprezentatywność interwencji): Dempster, 2018 [65], Demir i wsp. 2019 [66], Petraroli i wsp., 2015 [69], Zachinelli i wsp., 2018 [70].

Podsumowując, reprezentatywność interwencji w przypadku badań dla koncentratu inhibitora C1 esteraży należy uznać za stosunkowo wysoką, ponieważ w zdecydowanej większości badań stosowano dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL.

Ikatybant (Firazyr®) u osób dorosłych (o masie ciała >65 kg) należy podawać w dawce 30 mg, we wstrzyknięciu podskórnym, u osób o masie ciała ≤65 kg, dawkowanie dopasowywane jest do masy ciała (12-25 kg: 10 mg; 26-40 kg: 15 mg, 41-50 kg: 20 mg, 54-65 kg: 25 mg) [335].

Pod względem dawkowania, w przypadku badań dotyczących ikatybantu:

- stosowano dawkę w pełni zgodną z zalecaną w ChPL (wysoka reprezentatywność interwencji): FAST-1 [76]-[78], FAST-2 [76]-[78], FAST-3 [79]-[80], OLE badania FAST-1 [81], [76], OLE badania FAST-2 [82], [76], OLE badania FAST-3 [83], [79], [80], Farkas i wsp. 2012 [84], Bork i wsp. 2007 [85], Maurer i wsp. 2013/2014 [86]-[87], Aberer i wsp. 2014 [88], Boccon-Gibod i wsp. 2012 [89], Campos i wsp. 2014 [90], Krause i wsp. 2010 [91], Aberer i wsp., 2017 [97], Longhurst i wsp., 2015 [98], Otani i wsp., 2017 [102], Hinde i wsp., 2020 [104],
- stosowano dawkowanie w wysokim stopniu zgodne z ChPL (średnia reprezentatywność interwencji): Farkas i wsp., 2017 [103];
- nie podano informacji o dawkowaniu ikatybantu w badaniach/dawkowanie opisano niejasno (niejasna reprezentatywność interwencji): Maurer i wsp., 2019 [92], Zanichelli i wsp., 2017 [93], Fernandez de Rojas i wsp., 2015 [95], Caballero i wsp., 2018 [96], Longhurst i wsp., 2016 [99], Longhurst i wsp., 2018 [100], Toubi i wsp., 2018 [101], Longhurst i wsp., 2017 [94], Honda i wsp., 2021 [105], Bygum i wsp., 2019 [106].

Podsumowując, reprezentatywność interwencji w przypadku badań dla ikatybantu należy uznać za stosunkowo wysoką, ponieważ w większości badań stosowano dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Firazyr® (w tym w badaniach RCT oraz ich fazach przedłużonych).

Na podstawie powyższych informacji można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionych badaniach w przypadku:

- konestatu alfa w przypadku podania leku przez personel medyczny jest stosunkowo wysokie ze względu na wysoką reprezentatywność populacji i interwencji, a średnie w przypadku podania samodzielnego z uwagi na wysoką reprezentatywność populacji i niejasną/średnią reprezentatywność interwencji;

- **koncentratu inhibitora C1 esterazy (Berinertu®) jest stosunkowo wysokie ze względu na wysoką reprezentatywność populacji i stosunkowo wysoką reprezentatywność interwencji,**
- **ikatybantu (Firazyru®) jest stosunkowo wysokie ze względu na wysoką reprezentatywność populacji i stosunkowo wysoką reprezentatywność interwencji.**

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 [52]), w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w tym: odpowiedź na leczenie, niepowodzenie leczenia, czas do wystąpienia objawów poprawy stanu pacjenta, czas do ustąpienia objawów ataku obrzęku, konieczność zastosowania terapii ratunkowej. Natomiast, w ramach oceny bezpieczeństwa, brano pod uwagę ryzyko wystąpienia: poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, poważnych lub ostrych działań/zdarzeń niepożądanych, rezygnacji z dalszego leczenia z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych, zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. W przypadku konestatu alfa w postaci zestawu do samodzielnego podawania oceniano również czas od wystąpienia objawów do podania leku, użyteczność i zrozumiałość instrukcji oraz wykonalność samodzielnego podania leku.

Ze względu na brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących konestat alfa z ikatybantem lub koncentratem inhibitora C1 esterazy rozważano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez jedyny możliwy, wspólny komparator - placebo. Jednak, z powodu zbyt dużych różnic dotyczących metodyki poszczególnych badań klinicznych (w odniesieniu do charakterystyki populacji: wieku, zaawansowania choroby, umiejscowienia obrzęku, poziomu inhibitora C1 esterazy, oraz okresów obserwacji, analizowanych punktów końcowych lub ich definicji (szczegóły w aneksie rozdz. 14.5.) zrezygnowano z 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 meta-analizy sieciowej, porównującej konestat alfa z ikatybantem oraz z koncentratem inhibitora C1 esterazy, ponieważ porównanie takie obejmuje ograniczenia związane ze standardową meta-analizą 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.

Z powyższych względów jedyna możliwa i wiarygodna ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa stosowania, dotyczy porównania efektu klinicznego konestatu alfa względem placebo. Przeprowadzone analizy badań RCT C1 1205-01 [4] i C1 1310 [5]-[12] wykazały, że stosowanie konestatu alfa w dawce 50 j./kg masy ciała w porównaniu do placebo w ramach leczenia ostrych

napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wiąże się z istotnym statystycznie skróceniem ($p < 0,05$) mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku zarówno w ocenie pacjenta (skala VAS i TEQ po 24 godz.) jak i badacza (skala IS), mediany czasu do zminimalizowania objawów obrzęku w ocenie pacjenta (skala VAS po 24 godz.), a także istotnym zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (skala VAS). Co więcej, analizowana interwencja istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko niepowodzenia leczenia, nawrotu objawów ataku a także konieczności zastosowania terapii ratunkowej. Wyraźny trend wskazujący na większą skuteczność konestatu alfa w porównaniu z placebo były widoczny niezależnie od lokalizacji obrzęku [3], przy czym z uwagi na niewielkie liczebności pacjentów w podgrupach wyodrębnionych w zależności od umiejscowienia ataku różnice te nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

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 [358]. Zatem, w oparciu o wyniki uzyskane w trakcie badań klinicznych można uznać, że cel ten został osiągnięty u większości pacjentów leczonych konestatem alfa.

W badaniach wykorzystano trzy metody oceny intensywności obrzęku przy użyciu: wizualnej skali analogowej (VAS), 6-stopniowej skali intensywności obrzęku przez badacza oraz skali TEQ. Jest to pewne ograniczenie metodyki badań, ponieważ powyższe sposoby oceny są subiektywne. Należy jednak podkreślić, że skala VAS i IS są to powszechnie stosowane metody pomiaru intensywności obrzęku [356]. W badaniu C1 1310 [5]-[12] po raz pierwszy zastosowano skalę TEQ. Skala VAS i TEQ mogą się różnić pod względem czułości rozpoznawania zmian nasilenia objawów HAE; chociaż mediana czasu do początku trwałego złagodzenia objawów ataku była podobna u pacjentów leczonych konestatem alfa w ocenie za pomocą VAS i TEQ, to mediana w przypadku grupy stosującej placebo była dłuższa w przypadku wykorzystania skali VAS w porównaniu do TEQ. Analiza eksploracyjna wykazała, że TEQ jest bardziej wrażliwa na drobne zmiany nasilenia objawów niż VAS [5].

Ograniczeniem metodyki badań, jak i uzyskanych wyników, są nie tylko subiektywne sposoby pomiaru skuteczności leku, ale również niewielka populacja pacjentów uwzględnionych w badaniach, która utrudnia wykazanie przewagi konestatu alfa nad placebo, ze względu na dużą zmienność osobniczą. Ograniczenie to wynika jednak nie ze słabości metodyki badań, ale z rzadkości schorzenia leczonego konestatem alfa. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest zaliczany do chorób ultrarzadkich występujących z częstością nie większą niż 1 przypadek na 50 000 osób w populacji polskiej [340].

Wyniki faz przedłużonych (OLE) badań RCT C1 1205-01 [32], [2] oraz C1 1310 [33]-[36] wskazują, że terapia konestatem u alfa jest skuteczna w leczeniu wielokrotnych ataków HAE u pacjenta, a efekty stosowania analizowanej interwencji nie ulegają istotnym zmianom w czasie

kolejnych ataków choroby. **Również dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają wyniki badań eksperymentalnych, i świadczą o wysokiej skuteczności konestatu alfa [39]-[50].** Wyniki największego badania obserwacyjnego, pochodzą z rejestru europejskiego, w ramach którego u 71 chorych leczeniu konestatem alfa poddano 2356 ataków HAE wskazując, że odpowiedź na leczenie w ciągu 4 godzin uzyskało 97,3% pacjentów z atakami w obrębie brzucha, 98,1% z atakami obwodowymi, 97,1% z zajęciem twarzy i górnych dróg oddechowych, 97,4%, z zajęciem układu moczowo-płciowego, 95,2% z zajęciem krtani. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie był porównywalny w przypadku chorych o masie ciała <84 kg i grupy ≥84 kg oraz w przypadku napadów w jednej i wielu lokalizacjach. Co więcej jedynie w przypadku nielicznych ataków (0,2% ataków) konieczne było podania kolejnej dawki konestatu alfa [39]. W zakresie odpowiedzi na leczenie podobne wyniki do danych z rejestru europejskiego uzyskano w badaniu obserwacyjnym [47], (93% chorych z odpowiedzią na leczenie w ciągu 4 godzin) a także w kobiet ciężarnych w badaniu [48]. Z kolei w rejestrze czeskim [46], w przypadku 35 ataków krtaniowych, a więc ataków w najpoważniejszej klinicznie lokalizacji, ustanie progresji ataku w ciągu 4 godzin od podania konestatu alfa odnotowano u 60% pacjentów; przy czym w 11,4% napadów konieczna była pomoc pogotowia ratunkowego [46].

Konestat alfa jest również skuteczny w populacji pediatrycznej. Wyniki jednoramiennego badania Reshef i wsp. 2019 [25]-[30] wskazują, że mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku u dzieci (60 min) jest porównywalna z wartościami uzyskanymi w populacji młodzieży i dorosłych w innych badaniach jednoramiennych [32], [33] -[36] lub niższa niż w badaniach RCT [4], [5]-[12]. W populacji pediatrycznej mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania obrzęku była porównywalna pomiędzy poszczególnymi atakami (1-9 ataków) a u większości dzieci rozpoczęcie ustępowania objawów ataku obrzęku następowało w czasie pierwszych 4 godzin od podania konestatu alfa [25]-[30].

Samodzielne podawanie konestatu alfa przez pacjentów i opiekunów jest możliwe nie tylko w teorii [13] ale również w praktyce klinicznej, o czym świadczą wyniki badań obserwacyjnych [14]- [24], [39].

W badaniu Fuchs 2015 [13] oceniano zrozumiałość instrukcji, użyteczności i wykonalności samodzielnego podania konestatu alfa (w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań – czyli zestawu do samodzielnego podawania), przez ochotników bez wykształcenia medycznego i bez wcześniejszych instrukcji, szkolenia lub doświadczenia w przygotowywaniu / podawaniu leków pozajelitowych. Badanie miało na celu określenie, czy osoby takie mogą przygotowywać i podawać roztwór konestatu alfa (dostosowany do własnej masy ciała) za pomocą zestawu do samodzielnego podawania.

W ChPL Ruconest® [109] wyraźnie zaznaczono, że lek ten musi być podawany przez wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia do czasu, aż pacjent (lub jego opiekun) będzie w stanie podawać produkt po odbyciu odpowiedniego szkolenia oraz w porozumieniu z pracownikiem służby zdrowia. W badaniu przetestowano zatem najgorszy możliwy scenariusz, tj. z udziałem osób wcześniej nieprzeszkolonych. Wyniki pisemnego testu świadczą o wysokim stopniu zrozumienia instrukcji przez ochotników, co świadczy o jej czytelności. W części praktycznej poświęconej użyteczności konestatu alfa w postaci zestawu, średni czas przygotowania odpowiedniej ilości roztworu i podania wynosił 54-56 min. Ochotnicy byli w stanie prawidłowo lub niemal prawidłowo wykonać każde pojedyncze przygotowanie lub podanie leku podane w co najmniej 80% przypadkach, bez żadnego przygotowania medycznego, doświadczenia w przygotowywaniu / podawaniu leków infuzyjnych lub uprzedniego przeszkolenia [13]. **Uzyskane wyniki można ekstrapolować na populację pacjentów z HAE; można oczekiwać, że w przypadku odpowiedniego przeszkolenia przez personel medyczny pacjenci lub ich opiekunowie nie powinni mieć większych problemów z przygotowaniem i podaniem konestatu alfa w przypadku wystąpienia ataku obrzęku. Założenie to znajduje potwierdzenie w badaniach obserwacyjnych, w których w przypadku podania w domu/samodzielnie przez pacjenta** mediana czasu od wystąpienia objawów obrzęku do podania leku wynosiła od 60 min [20] do 90,0 minut [14], [17]-[18], a więc była zbliżona do średniego czasu uzyskanego w badaniu [13]. Czas do wystąpienia poprawy objawów obrzęku wnosił [mediana] od 30 min [20] do 60,0 min [14], [17]-[18] w przypadku podania w domu, zatem był krótszy niż w badaniach RCT (mediana: ok. 75-120 min) [4], [5]-[12]. Co więcej wykazano, że czas od początku ataku do podania konestatu alfa był skorelowany z czasem do osiągnięcia najniższej wartości pogorszenia, do początku poprawy i do całkowitego ustąpienia objawów [14], [17]-[18]; [20]. Zatem wcześniejsze rozpoczęcie leczenia powoduje szybsze ustąpienie objawów ataku HAE.

Podobnie jak w przypadku omówionych wcześniej badań obserwacyjnych, w których konestat alfa podawał personel medyczny lub nie sprecyzowano osoby dokonującej wstrzyknięcia, zdecydowana większość ataków obrzęku (>95%) wymagała podania jedynie 1 dawki konestatu alfa [14], [17]-[18], a czas do ustąpienia objawów obrzęku był podobny pomiędzy kolejnymi leczonymi atakami [17]-[18]. Podawanie konestatu alfa samodzielnie/w domu wiąże się z wysoką satysfakcją pacjentów z zastosowanej terapii [14], [17]-[18].

Wyniki i wnioski Autorów przeglądów systematycznych [116], [117], [118], [119], [121], [120], [122], [123], [124], [125] są zgodne z wynikami niniejszej analizy i potwierdzają skuteczność leczenia za pomocą konestatu alfa ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczyń ruchomych. W opracowaniu [124] podkreślono korzyści z jak najwcześniejszego wdrożenia leczenia ataków HAE, a także znaczenie odpowiedniego dawkowania substytutów C1-INH, zwiększonego dostępu do preparatów do samodzielnego podawania oraz konieczność minimalizacji ryzyka nawrotu napadów. Leczenie wczesnych objawów napadu HAE, niezależnie od rodzaju zastosowanego, zarejestrowanego

preparatu wiąże się z szybszym ich ustąpieniem, skróceniem czasu trwania napadu i łagodniejszym przebiegiem, w porównaniu z późniejszym podaniem leku.

W zakresie profilu bezpieczeństwa konestat alfa w dawce 50 j./kg masy ciała w porównaniu do placebo w ramach leczenia ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywoływał równie często ($p > 0,05$): jakiekolwiek zdarzenia niepożądane, działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, poważne i ciężkie zdarzenia niepożądane po 90 dniach obserwacji; nie zanotowano wystąpienia poważnych działań niepożądanych po 72 i 90 dniach obserwacji. Co więcej stosowanie konestatu alfa związane były z podobnym do placebo ryzykiem wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Należy podkreślić, że nie odnotowano żadnych zgonów ani rezygnacji z udziału w badaniu w związku z zastosowanym leczeniem w badaniach RCT [4], [5]-[12]. Nie odnotowano również przypadków istotnej klinicznie odpowiedzi odpornościowej na zastosowany konestat alfa ani na białka królicze. Podsumowując, preparat cechuje podobnym do placebo profilem bezpieczeństwa.

W badaniach o niższej wiarygodności [32], [33] -[36], [47]- [50] nie odnotowano żadnych nowych, niespodziewanych sygnałów związanych z bezpieczeństwem stosowania analizowanej interwencji. Zdarzenia niepożądane miały zwykle nasilenie łagodne do umiarkowanego, a częstość ich występowania była podobna we wszystkich grupach dawkowania i co istotne nie wzrastała po podaniu wielokrotnym, co oznacza, że długotrwałe stosowanie preparatu jest skuteczne i bezpieczne dla chorych. Nie odnotowano żadnych błędów w podaniu konestatu alfa, w przypadkach gdy lek było podawany samodzielnie przez pacjenta lub opiekuna [39].

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa potwierdziła, że stosowanie konestatu alfa jest bezpieczne dla pacjentów. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należą nudności ($\geq 1/100$ do $< 1/10$ przypadków) [109]. Pozostałe działania niepożądane takie jak: ból i zawroty głowy, niedoczulica, oszołomienie, obrzęk ucha, podrażnienie gardła, biegunka, dyskomfort w jamie brzusznej, zaburzenia czucia w obrębie jamy ustnej czy pokrzywka obserwowane były niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ przypadków) [109]. Z kolei w streszczeniu raportu EPAR jako najczęstsze działanie niepożądane (obserwowane u 1 do 10 pacjentów na 100) wymieniony został ból głowy [110]. Częstymi działaniami niepożadanymi ($\geq 2\%$) zgłaszanymi w badaniach klinicznych, na które zwrócono uwagę w ulotce dla pacjenta były, ponownie, bóle głowy, nudności i biegunka [114].

W raporcie oceniającym możliwości rozszerzenia wskazania na samodzielne stosowanie konestatu alfa zwrócono uwagę, iż obserwowane podczas leczenia zdarzenia niepożądane charakteryzowały się, w przeważającej części, nasileniem łagodnym do umiarkowanego, a ich ogólna częstość była porównywalna w grupach przyjmujących konestat alfa i placebo (w ocenie bezpieczeństwa brano również pod uwagę badania, w których konestat

alfa był podawany przez personel medyczny). Dodatkowo, większość z nich oceniana była jako niezwiązana z badanym lekiem [112].

W badaniach wziętych pod uwagę w ocenie możliwości rozszerzenia wskazania na stosowanie konestatu alfa w warunkach domowych rzadko odnotowywano obecność przeciwciał anty-C1INH i innych przeciwciał skierowanych przeciwko zanieczyszczeniom gospodarza (ang. *Host Related Impurities*, HRI), ponadto nie wiązały się z nimi objawy kliniczne. W danych zawartych w ulotce dla pacjenta oszacowano, iż co najmniej 10% pacjentów wytworzyło swoistą odpowiedź immunologiczną na Ruconest® po 5 leczonych nim atakach HAE. Jak jednak wspomniano, ewentualna identyfikacja przeciwciał nie była związana z objawami klinicznymi, co podkreślone zostało również w Planie Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RPM) [112], [113], [114].

Konestat alfa jest produktem białkowym, dlatego nie można wykluczyć wystąpienia reakcji nadwrażliwości po jego dożylnym podaniu [109]. Z tego względu należy uważnie monitorować stan pacjenta i powiadomić go o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, żeby można było na czas zareagować i nie dopuścić do poważniejszych konsekwencji terapii w rodzaju wystąpienia reakcji anafilaktycznej. Dodatkowo konestat alfa jest produkowany za pomocą technologii rekombinacji DNA w mleku transgenicznym królików i zawiera śladowe ilości mleka królików. Dlatego konestatu alfa nie należy podawać osobom, ze znanym lub podejrzanym uczuleniem na króliki [109]. Jednak, zarówno w ramach randomizowanych badań klinicznych o akronimach: C1 1205-01 [4] i C1 3101 [5]-[12] jak i ich fazach przedłużonych, nie wykazano klinicznie istotnej odpowiedzi odpornościowej na preparat oraz nie obserwowano poważnych reakcji alergicznych na skutek obecności antygenów króliczych. Należy także zwrócić uwagę, iż w badaniach wykorzystanych w celu oceny możliwości rozszerzenia wskazania do stosowania produktu leczniczego Ruconest® na samodzielne/ domowe podawanie nie zostały odnotowane żadne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (ang. *thromboembolic*, TE) [112].

Częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży okazały się podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych [109], [111], [114]. Dane dotyczące bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 5 roku życia dodatkowo uzasadniły rozszerzenie wskazania na populację pediatryczną.

Skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa konestatu alfa zostały docenione przez liczne organizacje zajmujące się opracowywaniem wytycznych praktyki klinicznej, zarówno polskie jak i międzynarodowe, które wymieniają ten lek jako istotną opcję terapeutyczną w leczeniu ostrych napadów HAE, w tym przez Polskie Towarzystwo Alergologiczne, Medyczną Radę Doradczą Stowarzyszenia Dziedzicznego Obrzęku Naczynioruchowego oraz Amerykańską Akademię, Alergii, Astmy i Immunologii/ Amerykańskie Kolegium Alergii, Astmy i Immunologii, Światową Organizację Alergii, Niemieckie Towarzystwo Obrzęku Naczynioruchowego, Niemieckie Towarzystwo Medycyny Wewnętrznej,

Niemieckie Towarzystwo Otorynolaryngologii, Niemieckie Towarzystwo Alergologii i Immunologii Klinicznej, Niemieckie Towarzystwo Medycyny Dzieci i Młodzieży, Niemieckie Towarzystwo, Niemieckie Towarzystwo Alergologii Dziecięcej i Medycyny Środowiskowej, Niemieckie Stowarzyszenie Chirurgów Laryngologicznych oraz Niemieckie Stowarzyszenie Pacjentów HAE [340].

Jak wspomniano wcześniej, z powodu zbyt dużych różnic dotyczących metodyki poszczególnych badań klinicznych porównujących konestat alfa z placebo oraz wybrane komparatory (technologie opcjonalne) z placebo (w odniesieniu do charakterystyki populacji: wieku, zaawansowania choroby, umiejscowienia obrzęku, poziomu inhibitora C1 esterazy, oraz okresów obserwacji, analizowanych punktów końcowych lub ich definicji (Aneks rozdz. 14.5) zrezygnowano z przeprowadzenia porównania pośredniego, ponieważ jego wyniki byłyby mało wiarygodne ze względu na istotne różnice w rozłożeniu czynników prognostycznych w analizowanych grupach chorych. Niemożliwa okazała się również agregacja wyników w ramach meta-analizy: dwóch randomizowanych badań porównujących ikatybant z placebo o akronimach FAST-1 [76]-[78] i FAST-3 [79]-[80] oraz dwóch randomizowanych badań porównujących koncentrat inhibitora C1 esterazy z placebo o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [51]-[53], [60] oraz Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]-[55], w obu przypadkach z powodu zbyt dużych różnic dotyczących metodyki poszczególnych badań klinicznych (w odniesieniu do charakterystyki populacji oraz okresów obserwacji, analizowanych punktów końcowych lub ich definicji (szczegóły w Aneksie rozdz. 14.5).

Z powyższych względów, w celu umożliwienia zestawienia wyników skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa obu substancji aktywnych względem placebo, zdecydowano się na zaprezentowanie wyników bezpośredniego porównania ikatybantu z placebo w oparciu o badania kliniczne o akronimach: FAST-1 [76]-[78] i FAST-3 [79]-[80] oddzielnie oraz wyników bezpośredniego porównania koncentratu inhibitora C1 esterazy z placebo o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [51]-[53], [60] oraz badanie Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]-[55] – również oddzielnie. Pomimo **braku bezpośrednich porównań poszczególnych produktów leczniczych: konestatu alfa, koncentratu inhibitora C1 esterazy oraz ikatybantu**, stosowanie w badaniach zbliżonych punktów końcowych umożliwia wyciągnięcie pewnych ogólnych wniosków dotyczących ich efektywności klinicznej. **Wybrane komparatory (technologie opcjonalne): ikatybant oraz koncentrat inhibitora C1 esterazy, podobnie jak konestat alfa, były istotnie statystycznie i klinicznie bardziej skuteczne w porównaniu do placebo w analizowanym wskazaniu oraz cechowały się ogólnie porównywalnym profilem bezpieczeństwa do placebo.**

W zakresie skuteczności w badaniach RCT I.M.P.A.C.T.1 [51]-[53], [60] oraz Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]-[55], wykazano, że stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w porównaniu z placebo wiąże się m.in. z istotnym statystycznie wydłużeniem mediany czasu do

wystąpienia pierwszych oznak poprawy obrzęku, czasu do całkowitej poprawy wszystkich objawów obrzęku jak również niższym ryzykiem wystąpienia pogorszenia stanu zdrowia po 2–4 godzinach obserwacji i konieczności podania terapii ratunkowej po 4 godzinach obserwacji.

W zakresie profilu bezpieczeństwa w badaniu I.M.P.A.C.T.1 [51]–[53], [60] wykazano, że stosowanie koncentratu C1-INH w porównaniu z placebo wiąże się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych po 4 godzinach obserwacji, oraz brakiem różnic w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Również w badaniu Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]–[55] stosowanie koncentratu C1-INH względem placebo wiązało się z podobnym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.

Wyniki fazy otwartej oraz badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej potwierdziły skuteczność koncentratu inhibitora C1 esterazy w leczeniu kolejnych ataków obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym w różnych lokalizacjach, w tym również obrzęków krtaniowych. Ponadto, terapia okazała się bezpieczna i dobrze tolerowana przez pacjentów [53], [56]–[62], [63]–[74]. Terapia domowa koncentratem C1-INH pozwoliła na istotne obniżenie liczby hospitalizacji, a także dni nieobecności w szkole/ pracy [69]. Samodzielne podawanie koncentratu C1-INH okazało się bezpieczne. Wykazano także trend w kierunku poprawy jakości życia, w tym poprawę samooceny kontroli choroby [70]. Stosowanie koncentratu C1-INH w czasie ciąży było na ogół bezpieczne i nie wiązało się z żadnymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem. We wszystkich przypadkach obserwowanych do terminu porodu odnotowano urodzenie zdrowego dziecka [71].

W zakresie skuteczności w badaniach RCT FAST-1 [76]–[78] i FAST-3 [79]–[80] wykazano, że stosowanie ikatybantu w porównaniu z placebo wiąże się m.in. z istotnie statystycznie dłuższą medianą czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku, istotnej klinicznie poprawy stanu pacjenta, prawie całkowitego ustąpienia objawów obrzęku czy niższym ryzykiem konieczności podania terapii ratunkowej. W zakresie profilu bezpieczeństwa terapia ikatybantem wiązała się z niższym ryzykiem wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych po 16 dniach, natomiast ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna z placebo. Co istotne, stosowanie ikatybantu niesie ze sobą istotnie większe ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu podania.

W fazach OLE badań randomizowanych FAST-1, [81], [76], FAST-2 [82], [76] i FAST-3 [83], [79], [80] potwierdzono skuteczność ikatybantu w leczeniu kolejnych ataków obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym, w tym w różnych lokalizacjach. Ponadto, terapia okazała się bezpieczna i dobrze tolerowana przez pacjentów. W badaniu Maurer i wsp. 2013/2014 [86]–[87] wykazano również że zastosowanie ikatybantu zwłaszcza w ciągu pierwszej godziny od ataku istotnie skraca czas trwania ataku i czas do ustąpienia objawów ataku. Zastosowanie samodzielnych podań ikatybantu przyczynia się do poprawy leczenia pacjentów chorych na HAE, dając im większe poczucie bezpieczeństwa. Wyniki tego badania są o tyle ważne, iż możliwość podania leku w domu bez konieczności

hospitalizacji w znacznym stopniu wpływa na jakość życia pacjentów cierpiących z powodu powtarzających się obrzęków naczynioruchowych [89], [102].

Oznacza to, że również wyniki badań dla komparatorów potwierdzają wysokie korzyści kliniczne, niższe ryzyko hospitalizacji/konieczności udania się do placówki służby zdrowia jak również również pozytywne efekty psychologiczne (poczucie bezpieczeństwa) związane z samodzielnym podaniem leków w przypadku ostrych ataków HAE. **Podobnych efektów można spodziewać się również w związku z zastosowaniem domowym konestatu alfa [172].**

Samodzielne podanie konestatu alfa może zatem przekładać się na:

- niższe koszty opieki medycznej, w tym koszty związane z podaniem leku przez wykwalifikowany personel medyczny;
- szybszy dostęp do skutecznej terapii ataku obrzęku, co jest szczególnie istotne w przypadku napadów w obrębie krtani, stanowiących zagrożenie dla życia; krótszy czas od rozpoczęcia objawów ataku do podania leku przekłada się na skrócenie czasu do ustępowania objawów obrzęku [14], [17]-[18], [20];
- większy komfort psychiczny, poczucie bezpieczeństwa i niezależność pacjenta, wynikające z szybkiego dostępu do terapii, co może mieć przełożenia na poprawę jakości życia [172];
- oszczędność czasu wynikającą z redukcji konieczności dotarcia do placówki medycznej i czasu ewentualnego oczekiwania w celu podania leku przez personel medyczny, co może być szczególnie istotne w kontekście ograniczonego dostępu do opieki medycznej na np. obszarach wiejskich czy w przypadku zagrożenia epidemicznego - trwającej pandemii koronawirusa SARS-CoV-2.

Należy wspomnieć, że stosowanie konestatu alfa oraz jego komparatorów (technologii opcjonalnych) wiąże się z występowaniem pewnych specyficznych dla każdego z nich działań niepożądanych jak i specyficznych zalet.

Porównując konestat alfa oraz komparatory istotne jest także uwzględnienie mechanizmu działania i sposobu pozyskiwania. W przypadku produktów leczniczych Ruconest® i Berinert®, mechanizm ten opiera się na substytucji brakującej aktywności inhibitora C1-esterazy. Różnica polega na tym, że w Berinerce® C1-INH jest w pełni pochodzenia ludzkiego, tzn. pozyskiwany z ludzkiego osocza natomiast Ruconest® jest rekombinowanym ludzkim C1-INH, pozyskiwanym z mleka transgenicznych królików o identycznej sekwencji aminokwasowej co ludzki C1-INH [109], [334]. W przypadku ludzkich produktów krwiopochodnych, standardowe postępowania zabezpieczające przed przenoszeniem zakażeń obejmuje selekcję dawców, badanie pojedynczych donacji i pul osocza na obecność markerów wirusów czy zastosowanie metod ich inaktywacji. Niemniej jednak nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych w przypadku podania produktów leczniczych pochodzących z krwi lub ludzkiego osocza, takich jak Berniert® [334]. Istnieją również sytuacje, w

których z powodu mniejszej liczby dawców występują niedobory krwi i produktów krwipochodnych w bankach krwi, wymuszające wprowadzenie racjonalnej gospodarki jej ograniczonymi zasobami. Przykładem jest pandemia koronawirusa (SARS-CoV-2), w czasie której ze względu na zalecane pozostanie w domach i wysokie ryzyko zakażeń wystąpiły znaczne braki krwi w stacjach krwiodawstwa. Aktualna sytuacja epidemiczna w październiku pozwala przypuszczać, że takie sytuacje mogą się powtarzać. Trudności z zaopatrzeniem w krew występują także cyklicznie, w mniej ekstremalnych niż pandemia sytuacjach - co roku w okresie wakacyjnym zmniejsza się liczba krwiodawców, a jednocześnie jest to okres, w którym zapotrzebowanie na krew jest zwiększone z powodu wzrostu liczby różnego rodzaju wypadków [376], [377], [378], [379]. Już w 2019 roku na stronie Ministerstwa Zdrowia Berinert® znajdował się na liście środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych zagrożonych brakiem dostępności na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej; aktualnie Berinert® 500 j, jak i 1 500 j./ml nadal zagrożony jest brakiem dostępności (lipiec, wrzesień). Biorąc pod uwagę związane z pandemią dodatkowe trudności z pozyskaniem osocza istnieje ryzyko dalszego pogorszenia się jego dostępności [380].

Niektóre grupy religijne np. Świadkowie Jehowy uważają, że przyjęcie krwi lub produktów krwipochodnych obcej zamyka im drogę do zbawienia, stąd też nie wyrażają zgody na przyjęcie preparatów krwipochodnych. Leczenie takich pacjentów bywa więc niezwykle trudne i wiąże się z dylematami natury moralnej dla lekarzy jak i samych chorych [375].

W przypadku Ruconestu®, z uwagi na pozyskiwanie z mleka transgenicznych królików, dostępność nie jest zagrożona, a ponadto nie istnieje ryzyko przeniesienia zakażenia wirusami ludzkimi. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości w przypadku pacjentów z uczuleniem na króliki [109]. Stosowanie konestatu alfa jest również akceptowane przez osoby ze względów religijnych nie przyjmujące preparatów krwipochodnych, o czym świadczy badanie [20]-[21].

Dodatkowo stosowanie konestatu alfa nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. W badaniach klinicznych odnotowano w tym zakresie 1 przypadek zawału mięśnia sercowego u 58-letniego pacjenta (badanie C1 1304) ponad 2 miesiące po pojedynczym podaniu 100 j./kg m.c. konestatu alfa i jest mało prawdopodobne, aby zdarzenie to było związane z podaniem analizowanej substancji. Jednocześnie, w badaniu odnoszącym się do profilaktycznego zastosowania osoczopochodnego C1-INH (produkt leczniczy Cinryze®), częstość występowania takich zdarzeń wynosiła około 5% [114].

Ikatybant cechuje się odmiennym działaniem od konestatu alfa i koncentratu C1-INH – jest selektywnym, kompetycyjnym antagonistą receptora bradykininy typu 2 (B2). Jest to syntetyczny decapeptyd o strukturze podobnej do bradykininy, lecz zawierający 5 aminokwasów niebiałkogennych. W przebiegu HAE bradykinina występująca w zwiększonym stężeniu jest kluczowym mediatorem w rozwoju objawów klinicznych [335]. Ikatybant podawany jest za pomocą ampułko-strzykawki podskórnie, co wydaje się łatwiejsze od podania dożylnego. Jednocześnie ze względu na miejsce/sposób podania do najczęściej występujących działań niepożądanych należą reakcje w

miejsu podania, występujące w niektórych badaniach obserwacyjnych u zdecydowanej większości lub nawet u wszystkich pacjentów [84], [85], [88], [89], [90], [96], [103].

Podsumowując, brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących konestat alfa z wybranymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi): koncentratem inhibitora C1 esterazy oraz ikatybantem, a także brak homogeniczności odnalezionych badań ze wspólnym komparatorem – placebo, utrudniają wnioskowanie na temat różnic w efektywności klinicznej pomiędzy stosowanymi terapiami. Natomiast wyniki randomizowanych badań klinicznych i ich faz przedłużonych wskazują, że konestat alfa jest istotnie statystycznie i klinicznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym, niezależnie od umiejscowienia obrzęków oraz częstości ich występowania. W zakresie profilu bezpieczeństwa wyniki badań (randomizowanych i o niższej wiarygodności) potwierdzają dobrą tolerancję konestatu alfa przez pacjentów, 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 zdarzeń niepożądanych, lek nie wywoływał również nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych). Badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej potwierdzają rezultaty uzyskane w badaniach eksperymentalnych.

Konestat alfa (Ruconest®) stanowi istotną opcję terapeutyczną w leczeniu ostrych napadów obrzęku u pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, a korzyści kliniczne, wynikające ze stosowania go przewyższają potencjalne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Zgodnie z polskimi i międzynarodowymi wytycznymi praktyki klinicznej, w celu poprawy efektów i komfortu terapii ostrych ataków HAE istotne jest umożliwienie i przeszkolenie pacjentów lub ich opiekunów, do podawania leków samodzielnie, w domu.

Zapewnienie ponownej refundacji Ruconestu®, ale w nowej postaci farmaceutycznej (z zestawem do samodzielnego podania) odpowiada na niezaspokojone potrzeby chorych w tym zakresie. Możliwość samodzielnego podania leku przez pacjenta może przyczynić się nie tylko do szybszego podania leku w przypadku wystąpienia objawów i skrócenia czasu trwania obrzęku, ale również do oszczędności wynikających z redukcji konieczności zaangażowania personelu medycznego w podanie leku, oszczędności czasu wynikającej z konieczności udania się pacjenta do placówki służby. Odpowiednio przygotowany zestaw do samodzielnego podania i precyzyjna instrukcja minimalizują ryzyko błędów w podaniu. Aspekty te mogą przekładać się na zwiększenie komfortu życia pacjenta oraz poczucia bezpieczeństwa, szczególnie u osób doświadczających częstych ataków HAE.

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 wnioskowanej interwencji.

Ograniczenia analizy:

- nie zidentyfikowano badań z bezpośrednim porównaniem wnioskowanej interwencji (konestatu alfa, w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, jak również konestatu alfa w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) względem komparatorów (koncentratu inhibitora C1 esterazy i ikatybantu) w analizowanej populacji pacjentów;
- w badaniach RCT dla konestatu alfa, analizowaną interwencję podawał personel medyczny (konestat alfa nie był stosowany w postaci zestawu do samodzielnego podawania, tzn. zawierającego proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, niemniej jednak była to ta sama substancja czynna, dawkowana zgodnie z zaleceniami w ChPL Ruconest® [109]);
- pomimo zidentyfikowania badań RCT w których konestat alfa, koncentrat inhibitora C1 esterazy i ikatybant porównywano do placebo, z uwagi na wysoką heterogenność tych badań nie było możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego, jak również wykonania metaanalizy sieciowej w zakresie oceny efektywności klinicznej konestatu alfa względem koncentratu inhibitora C1 esterazy lub ikatybantu w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego;
- w związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego dokonano przedstawienia wyników porównania konestatu alfa, koncentratu inhibitora C1 esterazy i ikatybantu względem placebo; porównanie takie 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 8 stycznia 2021 roku [333], w przypadku sytuacji braku możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania bezpośredniego i pośredniego;
- zróżnicowane definicje punktów końcowych oraz różne okresy obserwacji w badaniach dla konestatu alfa i komparatorów uniemożliwiają porównanie wyników badań jak również utrudniają zestawienie wyników badań;

- w badaniach dla konestatu alfa i komparatorów często stosowano subiektywne skale (np. ocena nasilenia objawów obrzęku przez pacjenta w skali VAS, TEQ, czy skala intensywności obrzęku), niemniej jednak nie istnieją inne, bardziej obiektywne metody oceny analizowanych punktów końcowych;
- w badaniach, w których konestat alfa stosowano samodzielnie/w domu nie podano wprost, że analizowaną interwencję podawano za pomocą zestawu do samodzielnego podawania, tzn. zawierającego proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; w większości badań uwzględnionych w analizie konestat alfa podawany był przez personel medyczny lub nie podano informacji, co do osoby przygotowującej lek i dokonującej wstrzyknięcia;
- w badaniach randomizowanych dla konestatu alfa i komparatorów uczestniczyło relatywnie niewielu 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. Niemniej jednak ograniczenie to wynika z charakteru analizowanego schorzenia ponieważ dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest zaliczany do chorób ultrazadkich występujących z częstością nie większą niż 1 przypadek na 50 000 osób w populacji polskiej.

Ograniczenia poszczególnych badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

Badanie RCT o akronimie C1 1205-01 [4] (konestat alfa vs placebo):

- niewielka liczba pacjentów zrandomizowanych do grup badanych i kontrolnych – wynika to z ultrazadkiego charakteru dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego;
- dawkowanie konestatu alfa wynosiło 50 j/kg, przy czym nie wskazano, czy w przypadku osób o masie ciała ≥ 84 kg stosowano stałą dawkę 4200 j;
- badaniu leczono jedynie po 1 ataku obrzęku u pacjenta.

Badanie RCT o akronimie C1 1310 [5]-[12] (konestat alfa vs placebo):

- niewielka liczba pacjentów zrandomizowanych do grup badanych i kontrolnych – wynika to z ultrazadkiego charakteru dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego;
- badaniu leczono jedynie po 1 ataku obrzęku u pacjenta.

Badanie RCT o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [51]-[53], [60] (koncentrat inhibitora C1 esterazy vs placebo)

- niewielka liczba pacjentów zrandomizowanych do grup badanych i kontrolnych (po <50 chorych) – wynika to z ultrazadkiego charakteru dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego;
- u pacjentów leczony był jeden występujący atak dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, co przekłada się na relatywnie krótki okres obserwacji;

- do badania rekrutowano jedynie pacjentów z atakiem obrzęku w obrębie brzucha lub twarzy;

Badanie RCT Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]–[55] (koncentrat inhibitora C1 esterazy vs placebo):

- niewielka liczba pacjentów zrandomizowanych do grup badanych i kontrolnych (po <50 chorych) – wynika to z ultrazadkiego charakteru dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego;
- stosowano dawkę koncentratu inhibitora C1 esterazy nieznacznie wyższą (25 j/kg) od zalecanej w ChPL Berinert® [334] (20 j/kg).

Badanie RCT FAST-1 [76]–[78] (ikatybant vs placebo):

- niewielka liczba pacjentów zrandomizowanych do grup badanych i kontrolnych (po <50 chorych) – wynika to z ultrazadkiego charakteru dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego;
- u pacjentów leczony był jeden występujący atak dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, co przekłada się na relatywnie krótki okres obserwacji;
- randomizacja przeprowadzona z zastosowaniem minimalizacji stochastycznej;
- wykluczano pacjentów z poważnymi obrzękami krtaniowymi.

Badanie RCT FAST-3 [79]–[80] (ikatybant vs placebo):

- niewielka liczba pacjentów zrandomizowanych do grup badanych i kontrolnych (po <50 chorych) – wynika to z ultrazadkiego charakteru dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego;
- u pacjentów leczony był jeden występujący atak dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, co przekłada się na relatywnie krótki okres obserwacji;
- wykluczano pacjentów z poważnymi obrzękami krtaniowymi,
- randomizacja przeprowadzona z zastosowaniem minimalizacji stochastycznej.

Badanie o akronimie FAST-2 (populacja ogólna) [76]–[78] (ikatybant vs kwas traneksamowy)

- porównanie z nieodpowiednim komparatorem, tj., kwasem traneksamowym, uniemożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego z badaniami dla konestatu alfa;
- niewielka liczba pacjentów uczestniczących w badaniu (<40 osób w każdej z grup);
- randomizacja przeprowadzona z zastosowaniem minimalizacji stochastycznej;
- wykluczano pacjentów z poważnymi obrzękami krtaniowymi.

Ograniczenia badań o niższej wiarygodności dla konestatu alfa:

- Fuchs 2015 [13] (badanie zrozumiałości instrukcji i użyteczności zestawu do samodzielnego podawania leku – fazy pilotażowa i faza główna) – badanie jednoramienne, jednoośrodkowe, rekrutowano ochotników bez doświadczenia medycznego, którzy nie stosowali konestatu alfa czy podobnych leków w przeszłości, a więc najprawdopodobniej osoby bez dziedzicznego obrzęku

naczynioruchowego; niewielka liczba uczestników zrekrutowana do badania (N=6 w fazie pilotażowej i N=21 w fazie głównej), uczestnicy podawali lek do modelu ręki z żyłą; projekt badania nie zakładał oceny klinicznie istotnych punktów końcowych;

- Farkas 2015-2018/Veszeli 2017 [14]-[16] – badanie jednoramienne, obserwacyjne, brak danych na temat prospektywnego czy retrospektywnego charakteru badania, opisane jedynie na podstawie abstraktów konferencyjnych, brak charakterystyki wyjściowej pacjentów uczestniczących w badaniu, brak dokładnych definicji ocenianych punktów końcowych, dawkowanie konestatu alfa prawdopodobnie częściowo zgodne z rekomendowanym (podawano dawkę 2100 j, przy czym nie podano informacji o masie ciała pacjentów jak również czy dawka była przeliczana w oparciu o masę ciała chorych), niewielka liczba zrekrutowanych chorych (N=7), brak danych czy konestat alfa był stosowany w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (zestawu do samodzielnego podawania);
- brak danych na temat dawkowania konestatu alfa: Relan i wsp. 2009 [37]/Baboeram i wsp. 2010 [38], Dang i wsp. 2019 [22];
- badania jednoramienne: faza przedłużona/kontynuacja (OLE) badania o akronimie C1 1205-01 [32], [2]; faza przedłużona/kontynuacja (OLE) badania o akronimie C1 -1310 [33]-[36]; Reshef i wsp. 2019 [25]-[30], Andrasi i wsp. 2020/2019 [17]-[18], Manson i wsp. 2014 [19], Valerieva i wsp. [39]/ Hakl i wsp., 2019 [41]-[45], Hakl i wsp., 2017 [46], Zanichelli i wsp., 2015 [47], Bernstein i wsp., 2019 [48], Bernstein i wsp., 2018 [49], Moldovan i wsp., 2018 [50];
- opis przypadków: Farkas i wsp. 2014 [20]-[21], Dang i wsp. 2019 [22], Grivcheva-Panovska i wsp. 2020 [23]-[24];
- brak informacji o źródłach finansowania: Farkas 2015-2018/Veszeli 2017 [14]-[16], rejestr czeski - Hakl i wsp., 2017 [46], Zanichelli i wsp., 2015 [47], Bernstein i wsp., 2018 [49]/ Moldovan i wsp., 2018 [50];
- brak informacji o jedno-/ wielośrodowym modelu badania: Farkas 2015-2018/Veszeli 2017 [14]-[16], rejestr czeski - Hakl i wsp., 2017 [46], Zanichelli i wsp., 2015 [47], Bernstein i wsp., 2019 [48],
- brak danych o prospektywnym czy retrospektywnym charakterze badania: Relan i wsp. 2009 [37]/Baboeram i wsp. 2010 [38], Grivcheva-Panovska i wsp. 2020 [23]-[24], Zanichelli i wsp., 2015 [47], Bernstein i wsp., 2019 [48], Bernstein i wsp., 2018 [49]/ Moldovan i wsp., 2018 [50];
- brak danych na temat długości okresu obserwacji: Farkas 2015-2018/Veszeli 2017 [14]-[16], Andrasi i wsp. 2020/2019 [17]-[18], Manson i wsp. 2014 [19], Dang i wsp. 2019 [22], Grivcheva-Panovska i wsp. 2020 [23]-[24], Valerieva i wsp. [39]/ Hakl i wsp. 201-2019 [41]-[44], [45], Hakl i wsp., 2017 [46], Zanichelli i wsp., 2015 [47],
- w badaniu leczono jedynie wybrane lokalizacje obrzęku naczynioruchowego: Hakl i wsp., 2017 [46];

- liczba pacjentów uczestniczących w badaniu <50: Reshef i wsp. 2019 [25]-[30] (N=20); Faza przedłużona/kontynuacja (OLE) badania o akronimie C1 -1310 [33]-[36]; Andradi i wsp. 2020/2019 [17]-[18] (N=21+9), Manson i wsp. 2014 [19] (N=11), Farkas i wsp. 2014 [20]-[21] (N=2), Dang i wsp. 2019 [22] (N=1), Grivcheva-Panovska i wsp. 2020 [23]-[24] (N=1), Hakl i wsp., 2017 [46] (N=18), Zanichelli i wsp., 2015 [47] (n=12), Bernstein i wsp., 2019 [48] (N=14); Bernstein i wsp., 2018 [49] (N=10)
- badanie lub analiza opisana jedynie na podstawie abstraktów konferencyjnych: Relan i wsp. 2009 [37]/Baboeram i wsp. 2010 [38], Farkas 2015-2018/Veszeli 2017 [14]-[16], Hakl i wsp., 2017 [46], Zanichelli i wsp., 2015 [47], Bernstein i wsp., 2019 [48], Bernstein i wsp., 2018 [49]/Moldovan i wsp., 2018 [50],
- brak dokładnych danych metodologicznych pozwalających na ocenę jakości badania w skali NICE, brak charakterystyki wyjściowej uwzględnionych pacjentów, brak danych z zakresu skuteczności konestatu alfa - Relan i wsp. 2009 [37]/Baboeram i wsp. 2010 [38];
- Reshef i wsp. 2019 [25]-[30] – relatywnie duża liczba pacjentów nie ukończyła badania (25%);
- brak danych czy konestat alfa był stosowany w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (zestawu do samodzielnego podawania – dotyczy badań, w których konestat alfa podawano samodzielnie/w domu) - Andradi i wsp. 2020/2019 [17]-[18], Manson i wsp. 2014 [19], Farkas i wsp. 2014 [20]-[21], Dang i wsp. 2019 [22], Grivcheva-Panovska i wsp. 2020 [23]-[24];
- brak informacji czy dawkowanie konestatu alfa było dostosowywane do masy ciała pacjentów: Hakl i wsp., 2017 [46] (podano medianę dawki całkowitej, brak danych o masie ciała pacjentów); Bernstein i wsp., 2019 [48], Bernstein i wsp., 2018 [49]/Moldovan i wsp., 2018 [50],
- Manson i wsp. 2014 [19] – 1/11 pacjentów miał nabyty obrzęk naczynioruchowy (wyniki dla większości punktów końcowych przedstawiono z uwzględnieniem tego chorego); większość pacjentów podawała sobie konestat alfa samodzielnie, przy czym nie odniesiono jaki to było odsetek chorych; 4 z 11 pacjentów stosowało dawkę konestatu niedostosowaną do ich masy ciała;
- Farkas i wsp. 2014 [20]-[21] – niższa od rekomendowanej dawka konestatu alfa stosowana w przeliczeniu na kg/masy ciała: w przypadku pierwszej pacjentki: 26 j/kg a w przypadku drugiej pacjentki 32,3 j/kg.
- Dang i wsp. 2019 [22] – brak danych jaka liczba ataków obrzęku była leczona konestatem alfa, dane z zakresu skuteczności opisane bardzo ogólnie, bez zastosowania skal jak również bez podania wartości liczbowych;
- prawdopodobieństwo, iż w badaniach opisanych w referencjach Bernstein i wsp., 2019 [48], Bernstein i wsp., 2018 [49]/Moldovan i wsp., 2018 [50] uwzględniano te same pacjentki.

Ograniczenia badań o niższej wiarygodności dotyczących koncentratu inhibitora C1 esterazy (produkt leczniczy Berinert®):

- brak danych na temat dawkowania: Squeglia i wsp., 2016 [63], Spanò i wsp., 2018 [64], Demir i wsp. 2019 [66], Federici i wsp., 2018 [67] (ikatybant), Zanichelli i wsp., 2015 [68] (ikatybant), Petraroli i wsp., 2015 [69], Zanichelli i wsp., 2018 [70],
- dawkowanie częściowo niezgodne z zalecanym: Kreuz i wsp. 2012 [75] (badanie uwzględnione na wniosek AOTMiT) – dawkowanie 500 lub 1000 j. w zależności od masy ciała pacjentów;
- badanie jednoramienne: I.M.P.A.C.T.2 [53], [56]-[62], Dempster, 2018 [65], Demir i wsp. 2019 [66], Petraroli i wsp., 2015 [69], Zanichelli i wsp., 2018 [70], Fox i wsp. 2017 [71], Busse i wsp., 2017 [72], Farkas i wsp., 2016 [73], Farkas i wsp., 2013 [74], Kreuz i wsp. 2012 [75];
- badanie jednoośrodkowe: Squeglia i wsp., 2016 [63], Spanò i wsp., 2018 [64], Demir i wsp. 2019 [66], Federici i wsp., 2018 [67], Zanichelli i wsp., 2015 [68], Petraroli i wsp., 2015 [69], Zanichelli i wsp., 2018 [70], Farkas i wsp., 2013 [74], Kreuz i wsp. 2012 [75];
- brak danych o prospektywnym czy retrospektywnym charakterze badania: Squeglia i wsp., 2016 [63], Spanò i wsp., 2018 [64], Dempster, 2018 [65], Fox i wsp. 2017 [71];
- brak informacji odnoszących się do profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji: Squeglia i wsp., 2016 [63]/ Spanò i wsp., 2018 [64], Federici i wsp., 2018 [67], Zanichelli i wsp., 2015 [68];
- brak informacji odnoszących się do źródła finansowania: Zanichelli i wsp., 2015 [68], Petraroli i wsp., 2015 [69],
- brak danych czy dawkę Berinert® dostosowywano do masy ciała pacjentów: Dempster, 2018 [65];
- w badaniach uczestniczyła relatywnie niska liczba pacjentów (<50): Squeglia i wsp., 2016 [63], Spanò i wsp., 2018 [64], Dempster, 2018 [65], Petraroli i wsp., 2015 [69], Zachinelli i wsp., 2018 [70], Fox i wsp. 2017 [71], Busse i wsp., 2017 [72], Farkas i wsp., 2013 [74], Kreuz i wsp. 2012 [75].

Ograniczenia badań o niższej wiarygodności dotyczących ikatybantu (produkt leczniczy Firazyr®):

- brak danych na temat dawkowania: Zanichelli i wsp., 2017 [93], Fernandez de Rojas i wsp., 2015 [95], Caballero i wsp., 2018 [96], Longhurst i wsp., 2016 [99], Longhurst i wsp., 2018 [100], Toubi i wsp., 2018 [101], Longhurst i wsp., 2017 [94], Maurer i wsp., 2019 [92], Honda i wsp., 2021 [105];
- badanie jednoramienne: kontynuacja badania o akronimie FAST-1 – faza otwarta (OLE) [81], [76]; kontynuacja badania o akronimie FAST-2 – faza otwarta (OLE) [82], [76]; kontynuacja badania o akronimie FAST-3 – faza otwarta (OLE) [83], [79], [80]; Farkas i wsp. 2012 [84], Bork i wsp. 2007 [85]; Maurer i wsp. 2013/2014 [86]-[87] (rejestr IOS), Aberer i wsp. 2014 [88], Boccon-Gibod i wsp. 2012 [89], Campos i wsp. 2014 [90], Maurer i wsp., 2019 [92], Zanichelli i wsp., 2017 [93], Fernandez de Rojas i wsp., 2015 [95], Caballero i wsp., 2018 [96], Aberer i wsp., 2017 [97], Longhurst i wsp., 2015 [98], Longhurst i wsp., 2016 [99], Longhurst i wsp., 2018

- [100], Toubi i wsp., 2018 [101], Otani i wsp., 2017 [102], Farkas i wsp., 2017 [103], Longhurst i wsp., 2017 [94], Hinde i wsp., 2020 [104]; Honda i wsp., 2021 [105]; Bygum i wsp., 2019 [106];
- badanie retrospektywne: Maurer i wsp., 2019 [92], Fernandez de Rojas i wsp., 2015 [95], Longhurst i wsp., 2015 [98], Longhurst i wsp., 2016 [99], Longhurst i wsp., 2017 [94], Honda i wsp., 2021 [105]; Bygum i wsp., 2019 [106];
 - brak danych o prospektywnym czy retrospektywnym charakterze badania: Krause i wsp. 2010 [91], Zanichelli i wsp., 2017 [93], Caballero i wsp., 2018 [96], Aberer i wsp., 2017 [97], Toubi i wsp., 2018 [101];
 - brak danych na temat długości okresu obserwacji: Maurer i wsp. 2013/2014 [86]-[87], Campos i wsp. 2014 [90], Krause i wsp. 2010 [91], Maurer i wsp., 2019 [92], Fernandez de Rojas i wsp., 2015 [95], Caballero i wsp., 2018 [96], Longhurst i wsp., 2016 [99], Longhurst i wsp., 2018 [100], Toubi i wsp., 2018 [101], Longhurst i wsp., 2017 [94];
 - w badaniu leczono jedynie wybrane lokalizacje obrzęku naczynioruchowego: Longhurst i wsp., 2016 [99];
 - w badaniu leczono jedynie jeden atak obrzęku naczynioruchowego: Farkas i wsp., 2017 [103] (pojedyncze podania ikatybantu);
 - brak informacji odnoszących się do odsetka chorych, u których konieczne było powtórne podanie analizowanej substancji: Zanichelli i wsp., 2017 [93], Longhurst i wsp., 2018 [100], Toubi i wsp., 2018 [101], Otani i wsp., 2017 [102];
 - brak informacji odnoszących się do profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji: Maurer i wsp., 2019 [92], Aberer i wsp., 2017 [97], Longhurst i wsp., 2018 [100], Toubi i wsp., 2018 [101], Longhurst i wsp., 2017 [94], Honda i wsp., 2021 [105];
 - brak informacji odnoszących się do skuteczności analizowanej substancji: Zanichelli i wsp., 2017 [93];
 - brak informacji odnoszących się do źródła finansowania: Bork i wsp. 2007 [85], Krause i wsp. 2010 [91], Longhurst i wsp., 2015 [98];
 - w przypadku opracowań opierających się na danych z rejestru IOS prawdopodobnie niektórzy pacjenci byli analizowani kilkakrotnie w ramach analiz różnych subpopulacji: Maurer i wsp. 2013/2014 [86]-[87], Maurer i wsp., 2019 [92], Zanichelli i wsp., 2017 [93], Longhurst i wsp., 2017 [94], Fernandez de Rojas i wsp., 2015 [95], Caballero i wsp., 2018 [96], Aberer i wsp., 2017 [97], Longhurst i wsp., 2015 [98], Longhurst i wsp., 2016 [99], Longhurst i wsp., 2018 [100], Toubi i wsp., 2018 [101], Bygum i wsp., 2019 [106];
 - w badaniach uczestniczyła relatywnie niska liczba pacjentów (<50): Farkas i wsp. 2012 [84] (N=9), Bork i wsp. 2007 [85] (N=15); Boccon-Gibod i wsp. 2012 [89] (N=15); Campos i wsp. 2014 [90] (N=20), Krause i wsp. 2010 [91] (N=6), Longhurst i wsp., 2016 [99], Otani i wsp., 2017 [102], Farkas i wsp., 2017 [103], Hinde i wsp., 2020 [104] (N=8); Honda i wsp., 2021 [105] (N=12);

- opis przypadków: Krause i wsp. 2010 [91];
- relatywnie duża liczba chorych, którzy nie ukończyli badania: kontynuacja badania o akronimie FAST-1 – faza otwarta (OLE) [81], [76]
- brak danych na temat liczby ośrodków, brak dokładnych definicji ocenianych punktów końcowych: Farkas i wsp. 2012 [84]; Boccon-Gibod i wsp. 2012 [89], Campos i wsp. 2014 [90],
- w badaniu ikatybant stosowano w różnych schematach dawkowania w poszczególnych atakach obrzęku (analiza w podgrupach), w tym w rekomendowanym (30 mg) - Bork i wsp. 2007 [85];
- badania obejmujące specyficznie pacjentów z populacji japońskiej: Hinde i wsp., 2020 [104]; Honda i wsp., 2021 [105].

Ograniczenia opracowań wtórnych (przeglądów systematycznych)

- uwzględnione przeglądy systematyczne cechują się niską [121] i krytycznie niską [116], [117], [118], [119], [120], [122], [123], [124], [125] jakością metodologiczną, wynikającą m.in. z opisowego charakteru przeglądów, ograniczonej syntezy danych (za wyjątkiem przeglądu [121]), przeszukaniem tylko 1 elektronicznej bazy danych (za wyjątkiem przeglądu [118] i [121]), braku opisu sposobu selekcji badań lub braku oszacowania błędu systematycznego uwzględnionych badań,
- brak agregacji wyników w ramach ww. przeglądów systematycznych, zarówno meta-analizy, jak i porównania pośredniego, wynikał ze zróżnicowania metodologii opisywanych badań, różnic w dawkowaniu preparatów, definicji ocenianych punktów końcowych itp.,
- w części uwzględnionych przeglądów systematycznych, poza metodami leczenia nagłych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, opisano również postępowanie profilaktyczne w perspektywie krótko- i długoterminowej [116], [118], [120], [122], [123], [125],
- w 2 przeglądach systematycznych, przedstawiono głównie aspekty związane z różną patofizjologią, diagnostyką, obrazem klinicznym i leczeniem obrzęku naczynioruchowego indukowanego bradykininą (w tym HAE), ale także obrzęku naczynioruchowego związanego z aktywnością mastocytów (indukowanego histaminą) [117], [119];
- niejednorodność projektów badań i sposobu raportowania wyników utrudniała wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem C1-INH i zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi [125].

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

- Nie zidentyfikowano badań klinicznych bezpośrednio porównujących konestat alfa z wybranymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi): koncentratem inhibitora C1 esterazy i ikatybantem. Porównanie pośrednie konestatu alfa z ww. komparatorami (technologiami opcjonalnymi) również nie było możliwe, ponieważ nie odnaleziono w ramach przeglądu systematycznego badań wystarczająco homogenicznych. W związku z tym przeprowadzono porównanie bezpośrednie konestatu alfa z placebo oraz wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych) z placebo, oraz przedstawiono wyniki badań o niższej wiarygodności. Postępowania takie jest zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku, które zaleca aby 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 [333].
- Konestat alfa stosowany w rekomendowanej dawce 50 j/kg cechuje się wysoką skutecznością w leczeniu ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, co udowodniono w badaniach RCT. Analizowana interwencja w porównaniu z placebo powoduje istotne statystycznie wydłużenie mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku zarówno w ocenie pacjenta (skala VAS i TEQ po 24 godz.) jak i badacza (skala IS), mediany czasu do zminimalizowania objawów obrzęku w ocenie pacjenta (skala VAS po 24 godz.), a także istotne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (skala VAS). Co więcej, konestat alfa istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko niepowodzenia leczenia, nawrotu objawów ataku a także konieczności zastosowania terapii ratunkowej [4], [5]-[12].
- Wyniki faz przedłużonych (OLE) badań RCT [32], [33]-[36], oraz badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej [14]-[24], [39]-[50] potwierdzają wyniki badań RCT, a ponadto wskazują, że terapia konestatem alfa jest skuteczna w leczeniu wielokrotnych ataków HAE, niezależnie od lokalizacji, a efekty stosowania analizowanej interwencji nie ulegają istotnym zmianom w czasie kolejnych ataków choroby. Wyniki największego badania obserwacyjnego, tj. rejestru europejskiego, w ramach którego u 71 chorych leczeniu konestatem alfa poddano 2356 ataków HAE, wskazują, że odpowiedź na leczenie w ciągu 4 godzin uzyskało ponad 95% pacjentów, a jedynie w przypadku 0,2% ataków konieczne było podanie dodatkowej dawki leku [39].
- Konestat alfa jest również skuteczny w leczeniu ataków HAE w populacji pediatrycznej. Wyniki jednoramiennego badania Reshef i wsp. 2019 [25]-[30] wskazują, że mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku u dzieci (60 min) jest porównywalna z wartościami uzyskanymi w populacji młodzieży i dorosłych w innych badaniach jednoramiennych [32],

[33] -[36] lub niższa niż w badaniach RCT [4], [5]-[12]. W populacji pediatrycznej mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania obrzęku była również porównywalna pomiędzy poszczególnymi atakami (1-9 ataków) a u większości dzieci rozpoczęcie ustępowania objawów ataku obrzęku następowało w czasie pierwszych 4 godzin od podania konestatu alfa [25]-[30].

- Profil bezpieczeństwa konestatu alfa jest korzystny i porównywalny z placebo. Lek jest dobrze tolerowany przez pacjentów, w tym pediatrycznych, a notowane zdarzenia niepożądane zazwyczaj cechują się nasileniem łagodnym do umiarkowanego. Nie notowano przypadków zgonów, jak również przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych [4], [5]-[12], [25]-[30], [32], [33]-[36]. Badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej nie wykazały żadnych nowych, niespodziewanych sygnałów związanych z bezpieczeństwem konestatu alfa [39]-[45].
- Konestat alfa (Ruconest®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) może być podawany przez personel medyczny a po odpowiednim przeszkoleniu – również samodzielnie przez pacjentów lub ich opiekunów. Jak wykazano w badaniu użyteczności [13], dołączony do analizowanej interwencji zestaw wraz z przystępną dla pacjenta instrukcją, umożliwia samodzielne podanie nawet przez osoby bez przeszkolenia medycznego, zatem w sytuacji znacznie gorszej niż zakładana w ChPL.
- Jak podkreślają polskie i międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej samodzielne podawanie preparatów przerywających atak obrzęku jest kluczowe dla skuteczności postępowania terapeutycznego, ponieważ umożliwia szybkie rozpoczęcie leczenia, ograniczenie nasilenia, skrócenie czasu trwania napadu oraz zmniejszenie ryzyka związanych z nim zagrożeń zdrowotnych. Szczególnie szybkiej interwencji wymagają obrzęki występujące w obrębie dróg oddechowych (ryzyko uduszenia), napady brzuszne (wyniszczający charakter i ból) oraz obrzęki rejonu dłoni i stóp (upośledzenie funkcjonalności) [172], [340]. Wyniki badań obserwacyjnych dla konestatu alfa podawanego samodzielnie/w warunkach domowych [14]- [24], potwierdzają, że wcześniejsze podanie leku przekłada się na szybsze rozpoczęcie ustępowania objawów obrzęku oraz skraca czas trwania obrzęku, a pacjenci odczuwają wysoką satysfakcję z leczenia. Nie raportowano błędów medycznych w czasie podawania leku samodzielnie przez chorego lub przez opiekuna [39].
- Bazując na wytycznych praktyki klinicznej oraz opracowaniach dotyczących samodzielnego podawania leków w przypadku ataków HAE [172], [340] można oczekiwać, że stosowanie przez pacjentów konestatu alfa w postaci zestawu do samodzielnego podawania przełoży się również na: niższe koszty opieki medycznej, w tym koszty związane z podaniem leku przez wykwalifikowany personel medyczny, większy komfort psychiczny, poczucie bezpieczeństwa i

niezależność pacjenta, wynikające z szybkiego dostępu do terapii, co może mieć przełożenia na poprawę jakości życia, oszczędność czasu wynikająca z redukcji konieczności dotarcia do placówki medycznej i czasu ewentualnego oczekiwania w celu podania leku przez personel medyczny, co może być szczególnie istotne w kontekście ograniczonego dostępu do opieki medycznej na np. obszarach wiejskich czy w przypadku zagrożenia epidemicznego - trwającej pandemii koronawirusa SARS-CoV-2.

- Wybrane komparatory (technologie opcjonalne): koncentrat inhibitora C1 esterazy i ikatybant również były istotnie statystycznie i klinicznie bardziej skuteczne w porównaniu do placebo w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, przy zachowaniu ogólnie porównywalnego z placebo profilu bezpieczeństwa. Obie interwencje alternatywne były skuteczne w leczeniu kolejnych, wielokrotnych ataków HAE, w różnych lokalizacjach [51]-[53], [60], [54]-[55], [76]-[78], [79]-[80], [56]-[74], [81]-[94].
- Konestat alfa jest pozyskiwany z mleka transgenicznych królików, dzięki czemu w przeciwieństwie do koncentratu inhibitora C1 esterazy (Berinertu®) pozyskiwanego z osocza, nie jest zagrożony brakiem dostępności w Polsce. Ponadto stosowanie analizowanej interwencji w porównaniu z preparatami osoczo pochodnymi nie niesie ze sobą ryzyka przenoszenia infekcji wirusowych a także jest akceptowalną formą terapii przez osoby, które ze względów religijnych nie mogą stosować preparatów krwiopochodnych.
- Wnioski z niniejszej analizy są zgodne z wnioskami innych autorów, oceniających efektywność kliniczną konestatu alfa w ramach opracowań wtórnych (badań wtórnych: przeglądów systematycznych i analiz zbiorczych) oraz z wnioskami z dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

Podsumowując, konestat alfa jest istotnie statystycznie oraz klinicznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, niezależnie od umiejscowienia ataków oraz częstości ich występowania. W zakresie profilu bezpieczeństwa nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ani rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, lek nie wywoływał również nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych oraz był dobrze tolerowany przez pacjentów w długim okresie leczenia. **Z powyższych względów konestat alfa (Ruconest®) stanowi ważną opcję terapeutyczną w leczeniu ostrych napadów obrzęku u pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, o skuteczności klinicznej większej niż placebo i zbliżonym do placebo profilu bezpieczeństwa. Zatem, korzyści kliniczne, wynikające z zastosowania konestatu alfa znacznie przewyższają potencjalne ryzyko wystąpienia określonych działań/zdarzeń niepożądanych. Ponowna refundacja produktu Ruconest®, w nowej postaci zawierającej zestaw do samodzielnego podania pozwoli**

zaspokoić potrzebę pacjentów na dostęp do skutecznej i bezpiecznej terapii, której możliwość zastosowania w warunkach domowych skróci czas do podania leku i zwiększy ich komfort psychiczny oraz niezależność. Z uwagi na pozyskiwanie z mleka transgenicznych królików, konestat alfa jest niezagrożony brakiem dostępności, w porównaniu do C1-INH pozyskiwanych z ludzkiego osocza, a ponadto może być stosowany przez osoby, które ze względów religijnych nie chcą otrzymywać produktów krwiopochodnych.

12. BIBLIOGRAFIA

BADANIA DLA KONESTATU ALFA

Badania RCT dla konestatu alfa

Badanie RCT konestat alfa vs placebo C1 1205-01

- [2] Badanie C1 1205-01: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00225147> (sierpień 2021).
- [3] Zuraw B., Cicardi M., Levy R.J i wsp. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126: 821-827.
- [4] Relan A, Bakhtiari K, S van Amersfoort E i wsp. Recombinant C1-inhibitor: effects on coagulation and fibrinolysis in patients with hereditary angioedema. *BioDrugs.* 2012;26(1):43-52.

Badanie RCT konestat alfa vs placebo, C1 -1310

- [5] 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. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112(2):163-169.e1.
- [6] 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 68 SUPPL. 97 (433-434).
- [7] Reshef A, Zanichelli A, Longhurst H i wsp. Elevated D-dimers in attacks of hereditary angioedema are not associated with increased thrombotic risk. *Allergy.* 2015;70(5):506-13.
- [8] Reshef A, Zanichelli A, Longhurst H i wsp. Recombinant human C1 inhibitor treatment does not affect d-dimer levels and is not associated with thromboembolic events in hae patients. *Journal of allergy and clinical immunology.* 2014, 133(2 SUPPL. 1), AB36.
- [9] 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), A5.
- [10] Moldovan D, Baker J, Bernstein JA i wsp. Efficacy of RHC1INH for the treatment of peripheral angioedema in patients with HAE. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2015 115:5 SUPPL. 1 (A33-).
- [11] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01188564> (sierpień 2021).
- [12] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000049-19/HU> (sierpień 2021).

Badania o niższej wiarygodności dla konestatu alfa

Raport z administration kit

- [13] Fuchs J. Study report. Usability test and readability focus test of the instructions for use of Ruconest 2100 U powder and solvent for solution for injection, self-administration kit. PAINT-Consult, 21 December 2015 [dane od Zamawiającego]

Obserwacyjne – 7 pacjentów, dawkowanie 2100 U, w domu

- [14] Farkas H, Veszeli N, Ko'halmi KV, Varga L. Real-life experience with recombinant human C1-inhibitor in treatment of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2018 141:2 Supplement 1 (AB49-).
- [15] Veszeli N, Kohalmi KV, Varga L, Farkas H. Home treatment with conestat alfa in attacks of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2017 13 Supplement 2.
- [16] Farkas H, Veszeli N, Szabo E i wsp. Home treatment with conestat alfa in attacks of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *World Allergy Organization Journal* 2015 8 SUPPL. 1

Obserwacyjne – 21 pacjentów, 50 U/kg 2100 U, w domu

- [17] Andrási N, Veszeli N, Holdonner Á i wsp. Evaluation of the efficacy and safety of home treatment with the recombinant human C1-inhibitor in hereditary angioedema resulting from C1-inhibitor deficiency. *Int Immunopharmacol.* 2020;80:106216. doi:10.1016/j.intimp.2020.106216.

- [18] Andrási N, Holdonner Á, Veszeli N i wsp. Evaluation of the efficacy and safety of home treatment with the recombinant human C1-inhibitor in hereditary angioedema. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2019 15 Supplement 4.

Obserwacyjne, 11 pacjentów, samodzielne podanie, częściowe podanie z pd c1-INH

- [19] Manson A, Dempster J, Grigoriadou S i wsp. Use of recombinant C1 inhibitor in patients with resistant or frequent attacks of hereditary or acquired angioedema. *Eur J Dermatol* 2014;24(1):28-34.

Obserwacyjne, opis 2 przypadków, 2100 U, w domu

- [20] Farkas H, Csuka D, Veszeli N i wsp. Home treatment of attacks with conestat alfa in hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy and Asthma Proceedings* 2014 35:3 (255-259).

- [21] Farkas H, Szabo E, Csuka D i wsp. Home treatment with conestat alfa in attacks of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2014 133:2 SUPPL. 1 (AB30-).

Opis pojedynczych przypadków

- [22] Thi Dang MT, Ambort A, Arrey-Mensah A. Recurrent swelling and pain in the abdomen and joints in a patient with hereditary angioedema and Ehlers-Danlos syndrome. *BMJ Case Rep.* 2019: 27;12(11):e231484.

- [23] Grivcheva-Panovska V, Giannetti B. Hereditary Angioedema Attack in Utero and Treatment of the Mother and Fetus. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality and Outcomes* 2020.

- [24] Grivcheva-Panovska V, Giannetti B. FIRST DOCUMENTED CASE OF HEREDITARY ANGIOEDEMA ATTACK IN UTERO AND TREATMENT OF MOTHER AND FETUS. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2019 123:5 Supplement (S87-).

U dzieci, 2 faza, pojedyncza dawka 50 U/ max do 4200 U

- [25] Reshef A, Grivcheva-Panovska V, Kessel A i wsp. Recombinant human C1 esterase inhibitor treatment for hereditary angioedema attacks in children, *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(5):562-568.

- [26] Reshef A, Grivcheva-Panovska V, Kessel A i wsp. Recombinant human C1 esterase inhibitor for the acute treatment of hereditary angioedema attacks in children. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2018 73 Supplement 105; 66-.

- [27] Relan A, Reshef A, Grivcheva-Panovska V i wsp. PHARMACOKINETICS OF RECOMBINANT HUMAN C1 ESTERASE INHIBITOR FOR TREATMENT OF HEREDITARY ANGIOEDEMA ATTACKS IN CHILDREN. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2018 121:5 Supplement (S36-).

- [28] Reshef A, Grivcheva-Panovska V, Kivity S i wsp. Safety and efficacy of rhC1inh for the treatment of HAE attacks in pediatric patients. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2015 115:5 SUPPL. 1 (A34-).

- [29] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01359969> (październik 2020)

- [30] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000987-92/DE> (sierpień 2021)
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000987-92/results>

Faza przedłużona badania C1 1205-01

- [32] 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. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;110(4):295-9.

Faza przedłużona C1 -1310

- [33] Li HH, Reshef A, Baker JW. i wsp. Efficacy of recombinant human C1 esterase inhibitor for the treatment of severe hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Proc.* 2017 5;38(6): 456-461.

- [34] Henry Li HH, Moldovan D, Bernstein JA i wsp. Recombinant human-C1 inhibitor is effective and safe for repeat hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(3):417-23.

- [35] Li H, Riedl M, Bernstein J i wsp. Abdominal presentation of acute attacks of hereditary angioedema and efficacy of recombinant c1 inhibitor in symptom resolution. *American Journal of Gastroenterology* 2013 108 SUPPL. 1 (S101-S102).

- [36] 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), A92-A93.

Jednoramienna

- [37] Relan A., Baboeram A., Visscher S. et al. Evaluation of the immunosafety of a recombinant C1-inhibitor product (Rhucin, rC1INH). 6th C1 Inhibitor Deficiency Workshop Budapest 22-24 May 2009, pp. 60.
- [38] Baboeram A., Relan A., Hack E. et al. Immunogenicity assessment of recombinant human C1INH (rhC1INH). *Allergy*. 2010; 65: 92 (Abstract 1184).

Badanie obserwacyjne – dane z rejestru europejskiego

- [39] Opublikowana publikacja pełnotekstowa: Valerieva A, Staevska MT, Grivcheva-Panovska V i wsp. Recombinant human C1 esterase inhibitor for hereditary angioedema attacks: A European registry. [In Process] World Allergy Organization Journal, 2021 14:4 Article Number 100535.
- [40] Valerieva A, Staevska MT, Grivcheva-Panovska V i wsp. Treatment of hereditary angioedema attacks: A European registry of recombinant human C1 esterase inhibitor. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2020 75:SUPPL 109 (84-85).
- [41] Hakl R, Valerieva A, Staevska M i wsp. Recombinant human C1 esterase inhibitor for the acute treatment of hereditary angioedema attacks: Multi-country, European registry analysis. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2019 74 Supplement 106; 271-.
- [42] Hakl R, Valerieva A, Farkas H i wsp. Efficacy and safety of recombinant human C1 esterase inhibitor treatment for hereditary angioedema attacks: Interim analysis of a European registry. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2018 73 Supplement 105;46-.
- [43] Hakl R, Valerieva A, Farkas H i wsp. Results from an interim analysis of a recombinant human C1 inhibitor treatment registry in Europe. Annals of Allergy, Asthma and Immunology 2017 119:5 Supplement 1 (S47-S48).
- [44] Hakl R, Staevska M, Farkas H i wsp. Results from an interim analysis of a Ruconest treatment registry in Europe. Allergy, Asthma and Clinical Immunology 2017 13 Supplement 2.
- [45] C1 Inhibitor Treatment Registry to Assess the Safety and Immunological Profile of Ruconest in the Treatment of HAE Attacks <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01397864> (sierpień 2021)

Badanie obserwacyjne – dane z rejestru czeskiego

- [46] Hakl R, Kuklinek P, Krcmova I i wsp. Hereditary angioedema laryngeal attacks treated with recombinant C1-INH: Report from the Czech national registry. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2017 119:5 Supplement 1 (S43-).

Obserwacyjne, Mediolan, 12 pacjentów

- [47] Zanichelli A, Wu M, Cicardi M i wsp. Treatment of hereditary angioedema with recombinant human C1 Inhibitor in a real-life setting: The experience of the HAE Centre in Milan. *World Allergy Organization Journal* 2015 8 SUPPL. 1

Pacjentki ciężarne, z badań klinicznych i pharmacovigilance, N=14, 2100-4200 IU

- [48] Bernstein JA, Moldovan D, Hakl R i wsp. Acute treatment of pregnant women with hereditary angioedema attacks: Administration of recombinant human C1 esterase inhibitor. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2019 15 Supplement 4.

Pacjentki ciężarne, bd nt metodyki – z Europy i USA, N=7-10, 2100-4200 IU

- [49] Bernstein J, Moldovan D, Hakl R i wsp. EXPERIENCE WITH RECOMBINANT HUMAN C1 ESTERASE INHIBITOR FOR HEREDITARY ANGIOEDEMA ATTACKS DURING PREGNANCY. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2018 121:5 Supplement (S33-).
- [50] Moldovan D, Bernstein JA, Hakl R i wsp. Safety of recombinant human C1 esterase inhibitor for hereditary angioedema attacks in pregnant women. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2018 141:2 Supplement 1 (AB53)

BADANIA DLA BERINERTU

Badania RCT dla Berinertu

Badanie RCT IMPACT1 – pdC1-INH vs placebo

- [51] 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.

- [52] 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.
- [53] 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.

Badanie RCT koncentrat C1-INH vs placebo

- [54] 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.
- [55] Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *NEJM.* 1996; 334: 1630–1634.

Badania o niższej wiarygodności dla Berinertu

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

- [56] 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.
- [57] 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.
- [58] 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.
- [59] 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.
- [60] 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): 211-5.
- [61] Schneider L, Hurewitz D, Wasserman R i wsp. C1-INH concentrate for treatment of acute hereditary angioedema: a pediatric cohort from the I.M.P.A.C.T. studies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(1):54-60.
- [62] 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.

Badanie obserwacyjne, pdC1-INH w domu, w szpitalu oraz ikatybant

- [63] Squeglia V, Barbarino A, Bova M i wsp. High attack frequency in patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiency is a major determinant in switching to home therapy: a real-life observational study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2016 11:1 (1-9).
- [64] Spanò R, Di Paola N, Bova M, Barbarino A. Value co-creation in healthcare: evidence from innovative therapeutic alternatives for hereditary angioedema. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(1):571.

Badanie obserwacyjne, porównanie dwóch form Berinertu: 500 IU i 1500 IU

- [65] Dempster J. Practicalities of a reduced volume formulation of a C1-INH concentrate for the treatment of hereditary angioedema: Real-life experience. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2018 14:1 Article Number 44.

Obserwacyjne, Turcja, ocena satysfakcji stosowania

- [66] Demir S, Olgaç M, Ünal D i wsp. Opinions of Turkish hereditary angioedema patients regarding the use of C1 inhibitor concentrate in the treatment of acute attacks. *Asim, Allerji, Immunoloji* 2019 17:1 (47-52).

Badanie obserwacyjne, prospektywne, Mediolan – pdC1-INH, ikatybant

- [67] Federici C, Perego F, Borsoi L i wsp. Costs and effects of on-demand treatment of hereditary angioedema in Italy: a prospective cohort study of 167 patients. *BMJ Open.* 2018 Jul 30;8(7):e022291.
- [68] Zanichelli A, Mansi M, Azin GM i wsp. Efficacy of on-demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergy.* 2015;70(12):1553-8.

Obserwacyjne prospektywne, Naples, ocena przejścia z podawania przez personel do podawania samodzielnego

- [69] Petraroli A, Squeglia V, Di Paola N i wsp. Home Therapy with Plasma-Derived C1 Inhibitor: A Strategy to Improve Clinical Outcomes and Costs in Hereditary Angioedema. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;166(4):259-66.

Badanie obserwacyjne, prospektywne, Mediolan, 20 pacjentów, samodzielne podawanie Berinertu

- [70] Zanichelli A, Azin GA, Cristina F i wsp. Safety, effectiveness, and impact on quality of life of self-administration with plasma-derived nanofiltered C1 inhibitor (Berinert®) in patients with hereditary angioedema: the SABHA study. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):51.

Obserwacyjne, rejestr europejski i US NCT01108848, pacjentki w ciąży N=10 (połowa stosowała w ramach leczenia ataków i profilaktyki pdC1-INH a połowa tylko ataków, wyniki oddzielnie)

- [71] Fox J, Vegh AB, Martinez-Saguer I i wsp. Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38(3):216-221.

Obserwacyjne, rejestr europejski i US NCT01108848, populacja pediatryczna

- [72] Busse P, Baker J, Martinez-Saguer I i wsp. Safety of C1-inhibitor concentrate use for hereditary angioedema in pediatric patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):1142-1145.

Populacja pediatryczna, N=60, wieloośrodkowe otwarte, nRCT, prospektywne

- [73] Farkas H, Varga L, Moldovan D i wsp. Assessment of inhibitory antibodies in patients with hereditary angioedema treated with plasma-derived C1 inhibitor. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(5):508-513.

Populacja pediatryczna, N=27, obserwacyjne, prospektywne, Węgry

- [74] Farkas H, Csuka D, Zotter Z i wsp. Treatment of attacks with plasma-derived C1-inhibitor concentrate in pediatric hereditary angioedema patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):909-11.

Populacja pediatryczna, obserwacyjne, retrospektywne

- [75] Kreuz W, Rusicke E, Martinez-Sauger I i wsp. Home therapy with intravenous human C1-inhibitor in children and adolescents with hereditary angioedema. *Transfusion,* 2012, 52: 100-107.

BADANIA DLA FIRAZYRU

Badania RCT - Ikatybant vs placebo (lub kwas traneksamowy)

- [76] Cicardi M, Banerji A, Bracho F. i wsp. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *NEJM.* 2010; 363: 532–541.
- [77] Cicardi M, Banerji A, Bracho F. i wsp. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *NEJM.* 2010; 363: 532–541. [Supplementary Appendix].
- [78] Protokół badania FAST-1 i FAST-2. *NEJM.* 2010; 363: 532–541 (załącznik).
- [79] 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.
- [80] 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.

Badania o niższej wiarygodności dla Firazyru

Kontynuacja badania klinicznego o akronimie FAST-1

- [81] 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

- [82] 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

- [83] Lumry WR, Farkas H, Moldovan D i wsp. Icatibant for Multiple Hereditary Angioedema Attacks across the Controlled and Open-Label Extension Phases of FAST-3. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;168(1):44-55.

Badania obserwacyjne

- [84] 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.

- [85] 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.
- [86] 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.
- [87] 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.
- [88] 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.
- [89] Boccon-Gibod I, Bouillet L. Safety and efficacy of icatibant self-administration for acute hereditary angioedema. Clin Exp Immunol. 2012; 168(3): 303–307.
- [90] 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 Medical Journal, 132(5), 261–265.
- [91] 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.

Obserwacyjna - Icatibant Outcome Survey NCT01034969

- [92] Maurer M, Bork K, Martinez-Saguer I i wsp. Management of patients with hereditary angioedema in Germany: comparison with other countries in the Icatibant Outcome Survey. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(1):163-169.
- [93] Zanichelli A, Maurer M, Aberer W i wsp. Long-term safety of icatibant treatment of patients with angioedema in real-world clinical practice. Allergy. 2017;72(6):994-998.
- [94] Longhurst H, Zanichelli A, Caballero T i wsp. Comparing acquired angioedema with hereditary angioedema (types I/II): findings from the Icatibant Outcome Survey. Clin Exp Immunol. 2017;188(1):148-153.
- [95] Fernandez de Rojas DH, Ibañez R, Longhurst H i wsp. Treatment of HAE Attacks in the Icatibant Outcome Survey: An Analysis of Icatibant Self-Administration versus Administration by Health Care Professionals. Int Arch Allergy Immunol. 2015;167(1):21-8.
- [96] Caballero T, Zanichelli A, Aberer W i wsp. Effectiveness of icatibant for treatment of hereditary angioedema attacks is not affected by body weight: Findings from the Icatibant Outcome Survey, a cohort observational study NCT01034969 NCT. Clinical and Translational Allergy 2018 8:1 Article Number 11.
- [97] Aberer W, Maurer M, Bouillet L, et al. Breakthrough attacks in patients with hereditary angioedema receiving long-term prophylaxis are responsive to icatibant: findings from the Icatibant Outcome Survey. Allergy Asthma Clin Immunol. 2017;13:31.
- [98] Longhurst HJ, Aberer W, Bouillet L i wsp. Analysis of characteristics associated with reinjection of icatibant: Results from the icatibant outcome survey. Allergy Asthma Proc.2015;36(5):399-406.
- [99] Longhurst HJ, Aberer W, Bouillet L i wsp. The Icatibant Outcome Survey: treatment of laryngeal angioedema attacks. Eur J Emerg Med. 2016;23(3):224-7.
- [100] Longhurst HJ, Dempster J, Lorenzo L i wsp. Real-world outcomes in hereditary angioedema: First experience from the Icatibant Outcome Survey in the United Kingdom. Allergy, Asthma and Clinical Immunology 2018 14:1 Article Number 28.
- [101] Toubi E, Kivity S, Graif Y i wsp. Icatibant Outcome Survey in Patients with Hereditary Angioedema: Experience in Israel Compared with Other Countries. Isr Med Assoc J. 2018;20(4):227-232.

Obserwacyjna, 19 pacjentów, samodzielne podawanie

- [102] Otani IM, Lumry WR, Hurwitz S i wsp. Subcutaneous Icatibant for the Treatment of Hereditary Angioedema Attacks: Comparison of Home Self-Administration with Administration at a Medical Facility. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(2):442-447.e1.

Populacja pediatryczna, otwarte, III faza

- [103] Farkas H, Reshef A, Aberer W i wsp. Treatment Effect and Safety of Icatibant in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(6):1671-1678.e2.

Pozostałe badania dla ikatybantu

- [104] Hide M, Fukunaga A, Maehara J i wsp. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of icatibant for the treatment of Japanese patients with an acute attack of hereditary angioedema: A phase 3 open-label study. *Allergol Int.* 2020;69(2):268-273.
- [105] Honda D, Ohsawa I, Mano S i wsp. Icatibant promotes patients' behavior modification associated with emergency room visits during an acute attack of hereditary angioedema. [In Process] *Intractable and Rare Diseases Research* 2021 10:2 (142-145).
- [106] Bygum A, Caballero T, Grumach AS i wsp. Elderly versus younger patients with hereditary angioedema type I/II: Patient characteristics and safety analysis from the Icatibant Outcome Survey. *Clinical and Translational Allergy* 2019 9:1 Article Number 37.

BADANIA NIEOPUBLIKOWANE DLA KONESTATU ALFA

- [107] An Observational Patient Registry to Evaluate the Real-world Safety of Ruconest® (C1 Esterase Inhibitor [Recombinant]) for the Treatment of Hereditary Angioedema <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03697187> (sierpień 2021)
- [108] A Phase II/III Study of the Efficacy and Safety of Recombinant Human C1 Inhibitor for the Treatment of Acute Attacks in Patients With Hereditary Angioedema <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00262288> (sierpień 2021)

DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA KONESTATU ALFA*EMA*

- [109] ChPL Ruconest (2100 j, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań)
- [110] EPAR – streszczenie https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/ruconest-epar-summary-public_pl.pdf
- [111] EPAR – raport dotyczący rozszerzenia wskazania na dzieci https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ruconest-h-c-1223-ii-0053-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- [112] EPAR – raport dotyczący rozszerzenia wskazania - podawanie w domu https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ruconest-h-c-1223-x-0034-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- [113] RMP https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/ruconest-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
- FDA
- [114] Ulotka dla pacjentów <https://www.fda.gov/media/89212/download>
- Lareb
- [115] <https://www.lareb.nl/en/databank/result?formGroup=&atc=B06AC04&drug=RUCONEST+%28CONESTAT+ALFA%29>

OPRACOWANIA WTÓRNE DLA KONESTATU ALFA – PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

- [116] Pancholy N , Craig T. Hereditary angioedema in children: a review and update. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31(6):863-868.
- [117] Hahn J, Hoffmann TK, Bock B i wsp. Angioedema. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(29-30):489-496.
- [118] Misra L, Khurmi N, Trentman TL i wsp. Angioedema: Classification, management and emerging therapies for the perioperative physician. *Indian Journal of Anaesthesia* 2016 60:8 (534-541). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4989802/>
- [119] LoVerde D, Files DC, Krishnaswamy G. Angioedema. *Crit Care Med.* 2017;45(4):725-735.
- [120] Farkas H , Martinez-Saguer I, Bork K. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy.* 2017;72(2):300-313.
- [121] Bork K, Bernstein JA, Machnig T i wsp. Efficacy of Different Medical Therapies for the Treatment of Acute Laryngeal Attacks of Hereditary Angioedema due to C1-esterase Inhibitor Deficiency. *J Emerg Med.* 2016;50(4):567-80.e1.
- [122] Riedl M. Recombinant Human C1 Esterase Inhibitor in the Management of Hereditary Angioedema. *Clin Drug Investig.* 2015; 35(7): 407–417.
- [123] Nicola S, Rolla G, Brussino L. Breakthroughs in hereditary angioedema management: A systematic review of approved drugs and those under research. *Drugs in Context* 2019 8 Article Number 212605.

- [124] Longhurst H. Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: evidence-Based expert Consensus. Front. Med. 2018; 4:245.
- [125] Burnham K, Reinert JP. Thromboembolic Risk of C1 Esterase Inhibitors: A Systematic Review on Current Evidence. Expert Rev Clin Pharmacol. 2020;13(7):779-786.

ANALIZY ZBIORCZE WYNIKÓW KILKU BADAŃ DLA KONESTATU ALFA

- [126] Suez D, Moldovan D, Baker JW i wsp. Efficacy of recombinant human C1 inhibitor treatment for abdominal attacks of hereditary angioedema. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2012 129:2 SUPPL. 1 (AB222-).
- [127] Marc A Riedl, H Henry Li, Marco Cicardi i wsp. Recombinant human C1 esterase inhibitor for acute hereditary angioedema attacks with upper airway involvement. Allergy Asthma Proc. 2017;38(6):462-466.
- [128] Riedl M, Cicardi M. Efficacy of recombinant C1 inhibitor for laryngeal attacks of hereditary angioedema. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2015 70 SUPPL. 101 (470).
- [129] Baker JW, Bernstein JA, Harper JR i wsp. Efficacy of Recombinant Human C1 Esterase Inhibitor (rhC1INH) Across Anatomical Locations in Acute Hereditary Angioedema (HAE) Attacks. Allergy and asthma proceedings, 2018, 39(5), 359-364.
- [130] Baker JW, Bernstein JA, Harper JR i wsp. Efficacy of recombinant human C1 esterase inhibitor (rhC1INH) across anatomical locations in acute hereditary angioedema (HAE) Attacks. Journal of allergy and clinical immunology, 2017, 139(2), AB235. [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(16\)32273-4/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(16)32273-4/pdf)
- [131] Reshef A, Riedl M, Moldovan D i wsp. Clinical efficacy of recombinant human C1 inhibitor in patients with acute hereditary angioedema attacks. World Allergy Organization Journal 2012 5 SUPPL. 2 (S45-). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3513148/>
- [132] Riedl M, Moldovan D, Yang W i wsp. Treatment with recombinant human C1 inhibitor shortens duration of hereditary angioedema attack symptoms. Annals of Allergy, Asthma and Immunology 2014 113:5 SUPPL. 1 (A106-)
- [133] Bernstein JA, Relan A, Harper JR, Riedl M. Sustained response of recombinant human C1 esterase inhibitor for acute treatment of hereditary angioedema attacks. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017;118(4):452-455.
- [134] Li HH, Riedl MA, Bernstein JA i wsp. Sustained response following acute treatment of hereditary angioedema attacks with recombinant human C1 esterase inhibitor. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2014 133:2 SUPPL. 1 (AB37).
- [135] Hofman ZLM, Relan A, Hack CE. C-reactive protein levels in hereditary angioedema. Clin Exp Immunol. 2014;177(1):280-286.
- [136] Baker JW, Reshef A, Moldovan D i wsp. Recombinant Human C1-Esterase Inhibitor to Treat Acute Hereditary Angioedema Attacks in Adolescents. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(4):1091-1097.

OPRACOWANIA WTORNE WYKLUCZONE

Przegląd systematyczny (zgodnie z deklaracją autorów) z porówniem pośrednim – opublikowany jedynie w postaci abstraktów z 2012 roku, brak danych na temat metodyki przeprowadzenia samego przeszukania jak i metodyki przeprowadzonych obliczeń

- [137] Helbert M, Pang F, Alvarez-Reyes M i wsp. An indirect comparison of icatibant and four other therapies for the symptomatic treatment of acute attacks of hereditary angioedema types I and II. Value in Health 2012 15:7; A509-A510.

W uwzględnionych w przeglądzie opisach przypadków pacjentów stosujących konestat alfa, lek ten podawany był głównie w ramach przedzabiegowej i pozabiegowej profilaktyki obrzęku, a nie w ramach terapii ostrego ataku obrzęku

- [138] Tanaka KA, Mondal S, Morita Y i wsp. Perioperative Management of Patients With Hereditary Angioedema With Special Considerations for Cardiopulmonary Bypass. Anesth Analg 2020;131(1):155-169.

Opracowanie wtórne opublikowane w postaci abstraktu, brak danych na temat systematycznego przeszukania baz danych

- [139] Craig T, Bork K, Moldovan D i wsp. Comparison of different hereditary angioedema treatments for laryngeal attacks of hereditary angioedema. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2012 67 SUPPL. 96; 195-196.

Przegląd systematyczny dotyczący nieodpowiedniej populacji - jedynie obrzęku naczynioruchowego wywołanego inhibitorami konwertazy angiotensyny

- [140] Riha HM, Summers BB, Rivera JV i wsp. Novel Therapies for Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema: A Systematic Review of Current Evidence. *J Emerg Med.* 2017;53(5):662-679.
- [141] Lawlor CM, Ananth A, Barton BM i wsp. Pharmacotherapy for Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema: A Systematic Review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;158(2):232-239.

Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym, meta-analizą; w przedstawionych dodatkowo opisach pojedynczych przypadków nie stosowano analizowanej interwencji (konestatu alfa)

- [142] Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1136-1148.
- [143] Piras V, Alves F, Gonçalves M. Self-administration of icatibant in acute attacks of Type I hereditary angioedema: A case report and review of hereditary angioedema. *Dermatol Ther.* 2019;32(6):e13098.
- [144] Iahn-Aun M, Aun MV, Motta AA i wsp. The Complex Interaction Between Polycystic Ovary Syndrome and Hereditary Angioedema: Case Reports and Review of the Literature. *Obstet Gynecol Surv.* 2017;72(7):417-424.
- [145] Pepe J, Bielory L. New hope for those with hereditary angioedema. *Nursing.* 2012;42(4):43-6.
- [146] Moellman JJ, Bernstein JA. Diagnosis and management of hereditary angioedema: an emergency medicine perspective. *J Emerg Med.* 2012;43(2):391-400.
- [147] Zanette G, Stellini E, Sivoletta S i wsp. Hereditary angioedema and anxiety in oral surgery: a case series report. *Quintessence Int.* 2015;46(5):417-22.
- [148] Azzam R, Boutros J, Irani C. HEREDITARY ANGIOEDEMA: A Literature Review and National Management Guidelines. *J Med Liban.* 2015;63(2):97-101.

Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym, meta-analizą

- [149] Li HH, Riedl M, Kashkin J. Update on the Use of C1-Esterase Inhibitor Replacement Therapy in the Acute and Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(2):207-218.
- [150] Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med (Lond).* 2019;80(7):391-398.
- [151] Bailey CE, Carr MM. Pediatric hereditary angioedema: What the otolaryngologist should know. *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery* 2019;27(6):499-503.
- [152] Sabharwal G, Craig T. Recombinant human C1 esterase inhibitor for the treatment of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency (C1-INH-HAE). *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(3):319-27.
- [153] Davis-Lorton M. An update on the diagnosis and management of hereditary angioedema with abnormal C1 inhibitor. *J Drugs Dermatol.* 2015;14(2):151-7.
- [154] Katelaris CH. Acute Management of Hereditary Angioedema Attacks. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(3):541-556.
- [155] Perego F, Wu MA, Valerieva A i wsp. Current and emerging biologics for the treatment of hereditary angioedema. *Expert Opin Biol Ther.* 2019;19(6):517-526.
- [156] Bork K. A Decade of Change: Recent Developments in Pharmacotherapy of Hereditary Angioedema (HAE). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):183-92.
- [157] Valerieva A, Caccia S, Cicardi M i wsp. Recombinant human C1 esterase inhibitor (Conestat alfa) for prophylaxis to prevent attacks in adult and adolescent patients with hereditary angioedema. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14(9):707-718
- [158] Craig T, Busse P, Gower RG i wsp. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(6):673-679.
- [159] Barmettler S, Li Y, Banerji A. New and evolving therapies for hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(1):7-13
- [160] Jose J, Zacharias J, Craig T. Review of Select Practice Parameters, Evidence-Based Treatment Algorithms, and International Guidelines for Hereditary Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):193-206.

- [161] Chen M, Riedl MA i wsp. Emerging Therapies in Hereditary Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(3):585-595.
- [162] Farkas H. Pharmacological Management of Hereditary Angioedema with C1-Inhibitor Deficiency in Pediatric Patients. *Paediatr Drugs*. 2018;20(2):135-151.
- [163] Johnson NM, Phillips MA. New Treatments for Hereditary Angioedema. *Skin Therapy Lett* 2018;23(1):6-8.
- [164] Guo C, Settupane RA. Clinical presentation, pathophysiology, diagnosis, and treatment of acquired and hereditary angioedema: Exploring state-of-the-art therapies in RI. *R I Med J* (2013). 2016;99(6):41-4.
- [165] Mynatt Bailey A, Reed BS, Weant KA, Baker Justice S. Complements Are Not Always a Good Thing: Novel Therapies for Angioedema. *Adv Emerg Nurs J*. 2016;38(2):93-108.
- [166] Cicardi M, Suffritti C, Perego F, Caccia S. Novelty in the Diagnosis and Treatment of Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(4):212-21; quiz two pages after page 221.
- [167] Zeerleder S, Levi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor-dependent angioedema: from pathophysiology to treatment. *Ann Med*. 2016;48(4):256-67.
- [168] Wu MA, Zanichelli A, Mansi M, Cicardi M. Current treatment options for hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(1):27-40.
- [169] Longhurst HJ, Tarzi MD, Ashworth F i wsp. C1 inhibitor deficiency: 2014 United Kingdom consensus document. *Clin Exp Immunol*. 2015;180(3):475-83.
- [170] Zanichelli A, Wu MA, Andreoli A i wsp. The safety of treatments for angioedema with hereditary C1 inhibitor deficiency. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(11):1725-36.
- [171] Moldovan D, Bernstein JA, Cicardi M i wsp. Recombinant replacement therapy for hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Immunotherapy*. 2015;7(7):739-52.
- [172] Bernstein JA, Riedl M, Zacek L, Shapiro RS. Facilitating home-based treatment of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(2):92-9.
- [173] MacGinnitie AJ. Pediatric hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25(5):420-7.
- [174] Lewis LM. Angioedema: etiology, pathophysiology, current and emerging therapies. *J Emerg Med*. 2013;45(5):789-96.
- [175] Bernstein JA. On-demand therapy for hereditary angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013;33(4):487-94.
- [176] Hemperly S, Agarwal N, Xu Y-Y i wsp. Recent Advances in the Management of Hereditary Angioedema. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 2013, 113(7), 546–555.
- [177] Zanichelli A, Mansi M, Periti G, Cicardi M. Therapeutic management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(5):477-88.
- [178] Rizk C, Karsh J, Santucci S, Yang W. Self-administration of intravenous C1 esterase inhibitor in hereditary angioedema. *CMAJ*. 2013;185(9):791-2.
- [179] Busse PJ, Buckland MS. Non-histaminergic angioedema: focus on bradykinin-mediated angioedema. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(4):385-94.
- [180] Bork K, Davis-Lorton D. Overview of hereditary angioedema caused by C1-inhibitor deficiency: assessment and clinical management. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2013;45(1):7-16.
- [181] Castelli R, Zanichelli A, Cugno M. Therapeutic options for patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiencies: from pathophysiology to the clinic. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2013;35(1):181-90.
- [182] Cicardi M, Craig TJ, Martinez-Saguer I i wsp. Review of recent guidelines and consensus statements on hereditary angioedema therapy with focus on self-administration. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;161 Suppl 1:3-9.
- [183] Gower RG. HAE update: determining optimal patient specific therapy. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34(1):7-12.
- [184] Hsu D, Shaker M. An update on hereditary angioedema. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(5):638-46.
- [185] Bork K. Current management options for hereditary angioedema. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12(4):273-80.
- [186] Aberer W. Hereditary angioedema treatment options: the availability of new therapies. *Ann Med*. 2012;44(6):523-9.
- [187] Maurer M, Parish LC. The dermatology view of hereditary angio-oedema: practical diagnostic and management considerations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(2):133-41.

- [188] Georgy MS, Pongracic JA. Chapter 22: Hereditary and acquired angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33 Suppl 1:73-76.
- [189] Nzeako UC, Longhurst HJ. Many faces of angioedema: focus on the diagnosis and management of abdominal manifestations of hereditary angioedema. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24(4):353-61.
- [190] Longhurst HJ, Nzeako UC. Diagnosis and treatment of hereditary angio-oedema attacks. *Br J Hosp Med (Lond).* 2012;73(3):148-54.
- [191] 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(2):147-57.
- W przeglądzie systematycznym nie uwzględniono badań dla analizowanej interwencji (konestatu alfa)*
- [192] Banerji A, Riedl M. Managing the female patient with hereditary angioedema. *Womens Health (Lond).* 2016;12(3):351-61.
- [193] Crowther M, Bauer KA, Kaplan AP. The thrombogenicity of C1 esterase inhibitor (human): review of the evidence. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(6):444-53.
- [194] Walford HH, Zuraw BL. Current update on cellular and molecular mechanisms of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112(5):413-8.
- [195] Banerji A. The burden of illness in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(5):329-36.
- [196] Bork K, Steffensen I, Machnig T. Treatment with C1-esterase inhibitor concentrate in type I or II hereditary angioedema: a systematic literature review. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34(4):312-27.
- [197] Cole SW, Lundquist LM. Icatibant for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Pharmacother.* 2013;47(1):49-55.
- [198] Gower RG, Lumry WR, Davis-Lorton MA i wsp. Current options for prophylactic treatment of hereditary angioedema in the United States: patient-based considerations. *Allergy Asthma Proc* 2012;33(3):235-40.
- [199] Cho J, Jang S, An D i wsp. The treatment options for acute attack of hereditary angioedema (HAE): a systematic literature review and network meta-analysis. *Value in Health*, 2018;21 Supplement 3, S438.
- Przeglądy systematyczne od 2012-2014 roku, bez meta-analizy badań dla analizowanej interwencji, bez porównania pośredniego analizowanej interwencji z komparatorami*
- [200] Bhardwaj N, Craig TJ. Treatment of hereditary angioedema: a review (CME). *Transfusion.* 2014;54(11):2989-96; quiz 2988
- [201] Altman KA, Naimi DR. Hereditary angioedema: a brief review of new developments. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(5):923-30.
- [202] Xu YY, Buyantseva LV, Agarwal NS i wsp. Update on treatment of hereditary angioedema. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(4):395-405.
- [203] Kawalec P, Holko P, Paszulewicz A, Obtułowicz K. 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.
- [204] Plosker GL. Recombinant human c1 inhibitor (conestat alfa): in the treatment of angioedema attacks in hereditary angioedema. *BioDrugs.* 2012;26(5):315-23.
- [205] Buyantseva LV, Sardana N, Craig TJ. Update on treatment of hereditary angioedema. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2012;30(2):89-98.
- [206] Bernstein JA, Moellman JJ. Progress in the emergency management of hereditary angioedema: focus on new treatment options in the United States. *Postgrad Med.* 2012;124(3):91-100.
- [207] Wahn V, Aberer W, Eberl W i wsp. Hereditary angioedema (HAE) in children and adolescents--a consensus on therapeutic strategies. *Eur J Pediatr.* 2012;171(9):1339-48.

[208] 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(2):308-20.

[209] Craig T, Pürsün EA, Bork K i wsp. WAO guideline for the management of hereditary angioedema. World Allergy Organization Journal 2012 5:12;182-199.

W przeglądzie systematycznym uwzględniono badania dla osoczopochodnego C1-INH (bazując na dawkowaniu w badaniach – Berinert)

[210] Brooks JP, Radojicic C, Riedl MA. Experience with Intravenous Plasma-Derived C1-Inhibitor in Pregnant Women with Hereditary Angioedema: A Systematic Literature Review. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(6):1875-1880.

Nieodpowiednia populacja: połowa pacjentów miała HAE z prawidłowym poziomem C1-INH a połowa ACE-inhibitor induced angioedema

[211] Cai G, Barber C, Kalicinsky C. Review of icatibant use in the Winnipeg Regional Health Authority. Allergy, Asthma and Clinical Immunology 2020 16:1 Article Number 96.

Przegląd systematyczny między innymi rekomendacji dotyczących leczenia HAE, ale brak przedstawienia konkretnych wyników badań dla interwencji wnioskowanej

[212] Bork K, Anderson JT, Caballero T i wsp. Assessment and management of disease burden and quality of life in patients with hereditary angioedema: a consensus report. [In Process] Allergy, Asthma and Clinical Immunology 2021 17:1 Article Number 40

Przegląd systematyczny, brak uwzględnienia i omówienia badań z wynikami dla Ruconestu

[213] Rosi-Schumacher M, Shah SJ, Craig T i wsp. Clinical manifestations of hereditary angioedema and a systematic review of treatment options. Laryngoscope Investigative Otolaryngology 2021 6:3 (394-403).

BADANIA PIERWOTNE DLA KONESTATU ALFA - WYKLUCZONE

Nieodpowiednia populacja – pacjenci z HAE, asymptomatyczni, stosowanie analizowanej interwencji nie w czasie ataku

[214] Van Doorn MB, Burggraaf J, van Dam T i wsp. A phase I study of recombinant human C1 inhibitor in asymptomatic patients with hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol. 2005. 116(4): 876-883.

[215] Nuijens JH, Verdonk R, van Doorn et al. Clinical studies of recombinant human C1 inhibitor in subjects with hereditary angioedema. J. Allergy Clin. Immunol. 2005; S202 (Abstract 807).

Nieodpowiednie dawkowanie konestatu alfa – analizowana interwencja stosowana w dawce 100 U/kg

[216] Nuijens JH, Verdonk R, Resink T et al.: Open-label studies of recombinant human C1 inhibitor (rhC1INH) in patients with acute attacks of hereditary angioedema. 5th C1 inhibitor deficiency workshop. Budapest 31 May – 3 June 2007 (abstract).

[217] Choi G., Soeters M.R., Farkas H. et al. Recombinant human C1-inhibitor in the treatment of acute angioedema attacks. Transfusion. 2007; 46: 1028-1032.

[218] Porębski G., Bilo B., Obtułowicz K. et al. Rekombinowany C1-inhibitor jest skuteczny w leczeniu ostrych napadów wrodzonego obrzęku naczynioruchowego – opis przypadków. Przegl. Lek. 2005; 62: 317-320.

[219] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00261053>

Badanie o akronimie 1304-01 - nieodpowiednie dawkowanie konestatu alfa – analizowana interwencja stosowana w dawce 100 U/kg

[220] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00262301>,

[221] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-000206-31/IT>

[222] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-004282-15/IT>

Faza przedłużona (OLE) badania o akronimie 1304-01 – nieodpowiednie dawkowanie konestatu alfa – stała dawka 2100 j. niezależnie od masy ciała; w przypadku niepowodzenia możliwość zastosowania do dwóch kolejnych dawek (do maksymalnie 6300 j.); bazując na średniej masie ciała zrekrutowanych pacjentów (73 kg) , średnio w ramach pierwszej dawki otrzymywali oni o 1550 j konestatu alfa mniej, niż wynikało by to z dawki odpowiedniej do masy ciała; uwzględniając zakres mas ciała

pacjentów (od 44 do 120 kg) można założyć że zdecydowana większość pacjentów otrzymywała za niskie dawki analizowanej interwencji

- [223] 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. *Clinical & Experimental Allergy* 2012, 42, 929–935.

Obserwacyjne - brak wyników z zakresu skuteczności dla konestatu alfa, pdC1-INH oraz ikatybantu

- [224] Piotrowicz-Wójcik K, Porębski G. Life-threatening laryngeal attacks in hereditary angioedema patients. *Otolaryngologia Polska* 2020 74:2 (42-46).

Analiza zbiorcza wyników z kilku badań dla konestatu, w których stosowano różne dawki analizowanej interwencji; brak wyodrębnienia danych dla zalecanej dawki 50 U/kg (4200 >84 kg)

- [225] Hack CE, Mannesse M, Baboeram A i wsp. Immunogenicity assessment of recombinant human c1-inhibitor: an integrated analysis of clinical studies. *BioDrugs*. 2012;26(5):303-13.
- [226] Hack E, Relan A, Kaufman L, Pijpstra R. Immuno-safety of recombinant human C1 inhibitor in patients with hereditary angioedema: An integrated analysis. *World Allergy Organization Journal* 2012 5 SUPPL. 2 (S45-).

Konestat alfa stosowany podskórnie a nie dożylnie, w kryteriach włączenia brak danych o diagnozie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

- [227] van den Elzen MT, van Os-Medendorp H, Röckmann-Helmbach G i wsp. Allergenicity and safety of recombinant human C1 esterase inhibitor in patients with allergy to rabbit or cow's milk. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):476-481.e1.
- [228] Knulst A. Allergenicity and safety of rhC1INH in patients with allergy to rabbit or cow's milk. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2016 71 Supplement 102 (S52-).

Szczątkowy wynik z zakresu skuteczności, stosowana nieodpowiednia dawka konestatu alfa (150 IU/ml tygodniowo), która wskazuje dodatkowo, że pacjenci mogli być leczeni analizowaną interwencją w ramach profilaktyki a nie leczenia ostrych ataków obrzęku naczynioruchowego

- [229] Murdjeva M, Spassova M, Bosheva M i wsp. Primary immune deficiencies-experience and activity for diagnostics and Research at the biggest Bulgarian Hospital. *Journal of Clinical Immunology* 2014 34:6 (710-711).

Ocena trzeciorzędowych, mało istotnych punktów końcowych, brak danych na temat zastosowanej dawki konestatu alfa i dokładnych informacji na temat metodyki badania

- [230] Cross N, Hanna D, Eaddy M i wsp. Predictors of low patient activation when initiating C1 esterase inhibitor therapy for hereditary angioedema. *Value in Health* 2016 19:3 (A118-).

Abstrakt do badań dedykowanych zastosowaniu konestatu alfa u młodych pacjentów; zakres stosowanych dawek 25-100 u/kg, brak wyodrębnienia wyników dla zalecanej dawki 50 U/kg

- [231] Toubi E, Baker J, Moldovan D i wsp. Safety and efficacy evaluation of rhC1INH for the treatment of hereditary angioedema attacks in adolescent patients. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012 67 SUPPL. 96 (199-).

Badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia do AK ze względu na nieodpowiednie wskazanie, konestat alfa stosowany w profilaktyce ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

- [232] Riedl MA, Grivcheva-Panovska V, Moldovan D i wsp. Recombinant human C1 esterase inhibitor for prophylaxis of hereditary angio-oedema: a phase 2, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Lancet*. 2017;390(10102):1595-1602.
- [233] Reshef A, Riedl M, Panovska VG i wsp. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human C1 inhibitor for prophylaxis of hereditary angioedema attacks. *World Allergy Organization journal*, 2017, 10.
- [234] Riedl M, Grivcheva-Panovska V, Moldovan D i wsp. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human C1 inhibitor for prophylaxis of hereditary angioedema attacks. *Allergy and asthma proceedings*, 2017, 38(3), 237.
- [235] Yang WY, Li HH, Chase C i wsp. Recombinant Human C1 Inhibitor (rHC1INH) Is efficacious and well tolerated as prophylaxis for prevention of hereditary angioedema (HAE) attacks: a randomized, phase 2 trial. *Journal of allergy and clinical immunology*, 2017, 139(2), AB231-.

[236] Reshef A, Riedl M, Panovska VG i wsp. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human C1 inhibitor for prophylaxis of hereditary angioedema attacks. World Allergy Organization Journal, 2017 10 Supplement 1 Article Number 25.

[237] Reshef A, Moldovan D, Obtulowicz K i wsp. Efficacy and safety of a weekly infusion of recombinant human C1 inhibitor (rhC1INH) for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2012 67 SUPPL. 96; 353-354.

Badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia do AK ze względu na nieodpowiednie wskazanie, konestat alfa stosowany w krótkoterminowej profilaktyce ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

[238] Valerieva A, Staevska MT, Jesenak M i wsp. Recombinant Human C1 Esterase Inhibitor as Short-Term Prophylaxis for Dental Procedures in Patients With Angioedema: A Case Series. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2019;143:2 Supplement: AB37-.

[239] Valerieva A, Staevska M. Short-term prophylaxis with recombinant human C1 inhibitor in 9 patients with hereditary angioedema: A case series. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2018; 73 Supplement 105: 720.

[240] Zanichelli A, Staevska M, Jesenak M i wsp. Recombinant C1 esterase inhibitor for short-term prophylaxis in patients with hereditary angioedema. Annals of Allergy, Asthma and Immunology, 2018; 121:5 Supplement: S36-S37.

Nieodpowiedni sposób podania konestatu alfa - podanie domięśniowe, a nie dożylnie

[241] Valerieva A, Staevska M. Intramuscular administration of recombinant human c1-inhibitor could be an alternative for the treatment of acute attacks in patients with hereditary angioedema: A 3 year experience. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2018 73 Supplement 105: 287-288.

[242] Staevska M, Valerieva A. Is intramuscular administration of recombinant human C1-inhibitor an alternative for the treatment of acute attacks in patients with hereditary angioedema? Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2018; 141:2 Supplement 1: AB58-.

Porównanie analizowanej interwencji i komparatorów, ale tylko pod względem biochemicznym – ocena nieodpowiednich punktów końcowych, brak danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa

[243] Feussner A, Kalina U, Hofmann P i wsp. Biochemical comparison of four commercially available C1 esterase inhibitor concentrates for treatment of hereditary angioedema. Transfusion. 2014;54(10):2566-73.

[244] Feussner A, Kalina U, Schuermann D i wsp. Biochemical comparison of 4 commercially available C1 esterase inhibitor concentrates for treatment of hereditary angioedema. Annals of Allergy, Asthma and Immunology 2012 109 SUPPL. 5 (A103-).

Brak danych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa konestatu alfa

[245] Hakl R, Kuklínek P, Krčmová I i wsp. Hereditary angioedema: Report from the Czech registry. Allergy, Asthma and Clinical Immunology 2017 13 Supplement 2.

Badanie skupiające się jedynie na farmakokinetyce konestatu alfa, w populacji pacjentów zdrowych i z HAE

[246] Farrell C, Hayes S, Relan A i wsp. Population pharmacokinetics of recombinant human C1 inhibitor in patients with hereditary angioedema. British journal of clinical pharmacology, 2013, 76(6), 897-907.

Opis pojedynczego przypadku, konestat stosowany w ramach profilaktyki ataków – nieodpowiednie wskazanie

[247] Farkas H, Kohalmi KV, Veszeli N i wsp. Successful prophylaxis with recombinant human C1 inhibitor in a patient with hereditary angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015;114(1):64-5.

Opis pojedynczego przypadku, leczonego konestatem alfa, ale brak danych czy podawany był z zastosowaniem zestawu (samodzielnie)

[248] Dermendziev S, Sokolova R, Chokoeva AA. Acquired Arnold-Chiari malformation in a 16-year-old patient with hereditary angioedema. Pediatr Allergy Immunol 2017;28(8):850-852.

Nieodpowiednia form publikacji – komentarz, brak wyników pierwotnych

[249] Greve J, Hahn J. Recombinant human C1 esterase inhibitor for hereditary angio-oedema. Lancet, 2017, 390(10102), 1566-1567.

Brak sprecyzowania czy zastosowany inhibitor był rekombinowany

- [250] Caires A, Mesquita M, Dias De Castro E i wsp. The impact of pregnancy in patients with hereditary angioedema - A Portuguese sample (Late Breaking Abstract). Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2019 74 Supplement 106 (188-).
- [251] Kular H, Kanani A. Patient satisfaction in hereditary angioedema patients on C1 esterase inhibitor home infusion program. Allergy, Asthma and Clinical Immunology 2019 15 Supplement 1
- [252] Vostretsova K, Kanani A. Evaluation of C1 inhibitor utilization in British Columbia. Allergy, Asthma and Clinical Immunology 2019 15 Supplement 1.

Brak wyodrębnienia wyników dla konestatu alfa

- [253] Wadiwalla SH, Kanani AS. Quality of life evaluation in Hereditary Angioedema patients on home plasma derived C1 inhibitor infusion. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2019 143:2 Supplement (AB115-)
- [254] Hakl R, Kuklínek P, Litzman J i wsp. Treatment of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2016 71 Supplement 102 (450-).

Brak wyników odnoszących się do zastosowania konestatu alfa, brak wyodrębnionych wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa dla komparatorów

- [255] Karadža-Lapić L, Barešić M, Vrsalović R i wsp. HEREDITARY ANGIOEDEMA DUE TO C1-INHIBITOR DEFICIENCY IN PEDIATRIC PATIENTS IN CROATIA – FIRST NATIONAL STUDY, DIAGNOSTIC AND PROPHYLACTIC CHALLENGES. Acta Clin Croat. 2019; 58(1): 139–146.
- [256] Calaforra-Méndez S, Ibáñez Echevarría E, Perales Chordá C i wsp. Successful long-term prophylaxis with human plasma-derived C1 inhibitor in planning and carrying out pregnancy. Allergol Int. 2018;67(1):144-146.
- [257] Javaud N, Bouillet L, Rabetrano H i wsp. Hereditary angioedema: Clinical presentation and socioeconomic cost of 200 French patients . J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(1):328-330.
- [258] Steiner UC, Weber-Chrysochoou C, Helbling A i wsp. Hereditary angioedema due to C1 - Inhibitor deficiency in Switzerland: Clinical characteristics and therapeutic modalities within a cohort study. Orphanet Journal of Rare Diseases 2016 11:1 Article Number 423.

Brak wyodrębnienia wyników dla konestatu alfa i komparatorów, część pacjentów miała inne typy obrzęku niż dziedziczny

- [259] Rosado-Quiriones AM, Zaragoza-Urdaz R. Hereditary Angioedema: An Updated Experience with Patients with Angioedema in Puerto Rico. P R Health Sci J. 2019;38(4):248-254.

Badania obserwacyjne – brak zastosowania analizowanej interwencji (konestatu alfa)

- [260] Yasar Ozkars M, Keskin O, Bayram N i wsp. A hereditary angioedema screening on an index case: Turkey. Asian Pac J Allergy Immunol. 2019;37(3):154-161.
- [261] Yakushiji H, Hashimura C, Fukuoka K i wsp. A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan. Allergy. 2018; 73(11):2244-2247.
- [262] Hakl R, Kuklínek P, Kadlecová P, Litzman J. Hereditary angio-oedema with C1 inhibitor deficiency: Characteristics and diagnostic delay of Czech patients from one centre. Allergol Immunopathol (Madr). 2016;44(3):241-5.
- [263] Rubinstein E, Stolz LE, Sheffer AL. i wsp. Abdominal attacks and treatment in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. BMC Gastroenterol. 2014;14:71.
- [264] Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K i wsp. Socioeconomic burden of hereditary angioedema: Results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2014 9:1 Article Number 99.
- [265] Anish Philip, Neeraj M, Soopy K i wsp. Recurrent angio-oedema--three cases of C1 inhibitor deficiency. J Assoc Physicians India. 2013;61(12):927-30.

Badanie randomizowane, zastosowany ludzki CI-INH, ale w nieodpowiednim wskazaniu - w ramach profilaktyki a nie leczenia ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

- [266] Aygören-Pürsün E, Soteres DF, Nieto-Martinez SA i wsp. A randomized trial of human C1 inhibitor prophylaxis in children with hereditary angioedema. Pediatr Allergy Immunol. 2019; 30(5): 553–561.

- [267] Craig T, Zuraw B, Longhurst H i wsp. Long-Term Outcomes with Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy for Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):1793-1802.e2.
 - [268] Li HH, Mycroft S, Christiansen S i wsp. Subcutaneous C1-esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks: Safety findings from the COMPACT trial. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(5):365-370.
 - [269] Lumry WR, Craig T, Zuraw B i wsp. Health-Related Quality of Life with Subcutaneous C1-Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):1733-1741.e3.
 - [270] Zuraw BL, Cicardi M, Longhurst HJ i wsp. Phase II study results of a replacement therapy for hereditary angioedema with subcutaneous C1-inhibitor concentrate. *Allergy.* 2015;70(10):1319-28.
 - [271] Lumry WR, Martinez-Saguer I, Yang WH i wsp. Fixed-Dose Subcutaneous C1-Inhibitor Liquid for Prophylactic Treatment of C1-INH-HAE: SAHARA Randomized Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(5):1610-1618.e4.
- Opis pojedynczego przypadku, brak zastosowania konestatu alfa w postaci zestawu do samodzielnego podania (lub podania w domu)*
- [272] Oostergo T, Prins G, Schrama YC, Leeuwenburgh I. Small bowel angioedema due to acquired C1 inhibitor deficiency: a case report and overview. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25(4):507-13.
 - [273] Jamil B, Saulat Naeem M, Anachebe T i wsp. Hereditary angio-oedema as a rare cause of small-bowel obstruction. *BMJ Case Rep.* 2019;12(10):e231186.
 - [274] Schuler CF, Pedersen EA, McMorris MS. An 82-year-old man with recurrent angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(5):350-353.
 - [275] Ando T, Torii R, Kazuta T i wsp. Hereditary Angioedema Type 1 with Recurrent Dizziness. *Intern Med.* 2019;58(13):1961-1963.
 - [276] Jordal O, Bygum A. New approach in prophylactic treatment of a challenged HAE patient. *BMJ Case Rep.* 2019;12(3):e227061.
 - [277] Tadros S, Hayman GR. Chronic spontaneous urticaria and angioedema requiring treatment with omalizumab in a patient with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(6):666-667.
 - [278] Otani T, Hoshika S, Horiuchi T i wsp. Hereditary angioedema: Repeated attacks in a 10-year-old boy. *Pediatr Int.* 2019;61(1):101-103.
 - [279] Iwanami K, Okano T, Ohara O, Morio T. Recurrent Acute Abdomen as the Main Manifestation of Hereditary Angioedema. *Intern Med.* 2019;58(2):213-216.
 - [280] Saglam Gurmen E, Dogan S, Sert E i wsp. Effect of C1 esterase inhibitor in hereditary angioedema treatment. *Am J Emerg Med.* 2017;35(6):942.e5-942.e6.
 - [281] Venditto C, Jager Z, LoGiudice J, Matloub H. Pediatric Hereditary Angioedema as a Cause of Acute Compartment Syndrome of the Hand and Forearm: A Case Report. *HAND, (2016).* 12(3), NP46–NP50.
 - [282] Peterson MP, Bygum A. Hereditary angioedema: 44 years of diagnostic delay. *Dermatol Online J.* 2016;22(4):13030/qt5cf802wr.
 - [283] Loudin M, Modiano N, Sallay S. Rapid Improvement of Pancreatitis Secondary to Hereditary Angioedema with C1 Inhibitor Administration. *Am J Med.* 2016;129(7):e75-6.
 - [284] García-Menaya JM, Cordobés-Durán C, Angeles Zambonino M i wsp. Type 1 hereditary angioedema in a 72-year-old woman. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116(4):378-9.
 - [285] Muñoz Peralta F, Buller Vigueira E, Cabello Pulido J. Hereditary angioedema type I: a case report. *Medwave.* 2016;16(1):e6378
 - [286] Weller K, Krüger R, Maurer M, Magerl M. Subcutaneous self-injections of C1 inhibitor: an effective and safe treatment in a patient with hereditary angio-oedema. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(1):91-3.
 - [287] Abdel-Karim O, Dizdarevic A, Bygum A. Hereditary Angioedema: Children Should be Considered for Training in Self-Administration. *Pediatric Dermatology,* 2014; 31(6), e132–e135.
 - [288] Sanuki T, Watanabe T, Kurata S, Ayuse T. Perioperative Management of Tooth Extractions for a Patient With Hereditary Angioedema. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery,* 2014; 72(12), 2421.e1–2421.e3.

- [289] Riguzzi C, Losonczy L, Teismann N i wsp. Gastrointestinal manifestations of hereditary angioedema diagnosed by ultrasound in the emergency department. *West J Emerg Med*. 2014;15(7):816-8.
- [290] Waldon K, Barber SK, Spencer RJ i wsp. Orthodontic treatment for a patient with hereditary angiodema: a case report. *Int J Paediatr Dent*. 2015;25(3):229-32.
- [291] Javaud N, Lapostolle F, Sapir D i wsp. The early treatment of bradykinin angioedema, a challenge for emergency medicine. *Eur J Emerg Med*. 2013;20(4):291-2.
- [292] O'Keefe AW, McCusker C, Ben-Shoshan M. Critical upper airway obstruction in sporadic angioedema responding to C1-esterase inhibitor. *BMJ Case Rep*. 2013;2013:bcr2013009616
- [293] Urdaz RZ, Harper JR, Quiñ AR. Recombinant human C1 esterase inhibitor as rescue therapy for hereditary angioedema attacks refractory to other therapies: A case report. *Allergy and Asthma Proceedings* 2019 40:5 (359-).
- [294] Valerieva A, Cicardi M, Baraniuk J, Staevska M. The physician and hereditary angioedema friend or foe: 62-year diagnostic delay and iatrogenic procedures. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2018 14:1 Article Number 75.
- [295] Anderson J, Haynes A, CaJacob ET, Paige D. Efficacy of switching human plasma-derived C1 esterase inhibitor to recombinant human C1 esterase inhibitor as prophylaxis in a patient with type 1 hereditary angioedema. *Allergy and Asthma Proceedings* 2018 39:5 (400-).
- Opis pojedynczego przypadku – ruconest podany w warunkach szpitalnych
- [296] Salih A, Gandhi M, Shamshirsaz A i wsp. Hereditary Angioedema Type 1, Pregnancy, and Acute SARS-CoV-2 Infection. *Journal of Clinical Immunology* 2021 41:SUPPL 1 (S123-).

BADANIA DLA KOMPARATORÓW WYKLUCZONE – BERINERT

Populacja mieszana, różne typy obrzęku naczynioruchowego, <50% z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, w tym część z HAE typu III, brak jednoznacznego wyodrębnienia wyników dla Berinertu czy firazyru z zakresu skuteczności w HEA typu I i II

- [297] Javaud N, Floccard B, Gontier F i wsp. Bradykinin-mediated angioedema: factors associated with admission to an intensive care unit, a multicenter study. *Eur J Emerg Med*. 2016;23(3):219-23.

Obserwacyjne, Francja – nieodpowiednie populacja - 45% pacjentów miało HAE z prawidłowym poziomem C1-INH, pozostałych jedynie 55% pacjentów miało HAE typu I lub II, brak wyodrębnienia wyników w podgrupie pacjentów z HAE typu I i II

- [298] Javaud N, Gompel A, Bouillet L i wsp. Factors associated with hospital admission in hereditary angioedema attacks: a multicenter prospective study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(6):499-503.

Obserwacyjne, rejestr europejski i US NCT01108848 – Berinert podawany zarówno w leczeniu ostrych ataków jak i profilaktyki; mediana dawki stosowanej w ramach leczenia ostrych ataków HEA była znacznie niższa (10,8 j/kg) od zalecanej (20 j/kg)

- [299] Riedl MA, Bygum A, Lumry W i wsp. Safety and Usage of C1-Inhibitor in Hereditary Angioedema: Berinert Registry Data. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(5):963-71.

Publikacja pełnotekstowa do badania IMPACT1, ale ocena nieodpowiednich punktów końcowych tj farmakokinetyki i farmakodynamiki

- [300] 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.

Obserwacyjne, rejestr europejski i US NCT01108848 – blisko połowa infuzji Berinertu stosowana była w ramach profilaktyki ataków HAE, dodatkowo średnia dawka stosowana w ramach leczenia ostrych ataków HEA była znacznie niższa (16,4 j/kg) od zalecanej (20 j/kg)

- [301] Busse P, Bygum A, Edelman J i wsp. Safety of C1-esterase inhibitor in acute and prophylactic therapy of hereditary angioedema: findings from the ongoing international Berinert patient registry. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(2):213-9.

Spośród 35 chorych niewielka liczba chorych leczonych Brinertem (N=5) i ikatybanetm (N=2), u części chorych występowało dodatkowo mutacja w obrebie genu związanego z inhibitorem konertazy angiotensyny

- [302] Piñero-Saavedra M, González-Quevedo T, Saenz de San Pedro B i wsp. Hereditary angioedema with F12 mutation: Clinical features and enzyme polymorphisms in 9 Southwestern Spanish families. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(5):520-526.

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Populacja pediatryczna, N=9, otwarte – dawkowanie berinertu niezgodne z zalecanym

- [303] Lumry W, Soteres D, Gower R i wsp. Safety and efficacy of C1 esterase inhibitor for acute attacks in children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(7):674-80.

Rejestr IOS – dawkowanie Berinertu o ponad połowę niższe od zalecanego

- [304] Bygum A, Martinez-Saguer I, Bas M i wsp. Use of a C1 Inhibitor Concentrate in Adults ≥65 Years of Age with Hereditary Angioedema: Findings from the International Berinert® (C1-INH) Registry. *Drugs Aging.* 2016;33(11):819-827.

Nieodpowiednie dawkowanie Berinertu

- [305] Farkas H, Köhalmi KV, Veszeli N i wsp. Risk of thromboembolism in patients with hereditary angioedema treated with plasma-derived C1-esterase inhibitor. *Allergy Asthma Proc* 2016;37(2):164-70.

Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji

- [306] Farkas H, Köhalmi KV, Veszeli N i wsp. Risk of thromboembolism in patients with hereditary angioedema treated with plasma-derived C1-esterase inhibitor. *Vasomed* 2016 28:2 (72-73).

Badanie ankietowe, Berinert, Firazyr – kwestionariusz dotyczący głównie wygody stosowania w 10 centrach, brak danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa, omówienie wygody stosowania bez rozdziału na dwa leki

- [307] Caballero T, Sala-Cunill A, Cancian M i wsp. Current status of implementation of self-administration training in various regions of Europe, Canada and the USA in the management of hereditary angioedema. *International Archives of Allergy and Immunology* 2013 161 Supplement 1 (10-16).

W badaniu zastosowano produkt Cinryze, a nie Berinert

- [308] Baker JW, Craig TH, Riedl MA i wsp. Nanofiltered C1 esterase inhibitor (human) for hereditary angioedema attacks in pregnant women. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34(2):162-9.
- [309] Riedl MA, Hurewitz DS, Levy R i wsp. Nanofiltered C1 esterase inhibitor (human) for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: an open-label trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108(1):49-53.
- [310] Lumry W, Manning ME, Hurewitz DS i wsp. Nanofiltered C1-esterase inhibitor for the acute management and prevention of hereditary angioedema attacks due to C1-inhibitor deficiency in children. *J Pediatr.* 2013;162(5):1017-22.e1-2.

Obserwacyjne, pd-C1-INH vs inne „nie pd-C1-iINH”, w przypadku pdC1-INH brano pod uwagę Cinryze i Berinert – brak rozdzielania wyników pomiędzy tymi preparatami, ponadto ocena nieodpowiednich punktów końcowych – wpływu na współistniejące choroby autoimmunologiczne; brak danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa

- [311] Farkas H, Levy D, Supina D i wsp. Hereditary angioedema C1-esterase inhibitor replacement therapy and coexisting autoimmune disorders: Findings from a claims database, *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2020 16:1 Article Number 42.

Badanie RCT o akronimie Passion, porównanie formy podania Berinertu dożylny z podskórną, ale nieadekwatne wskazanie - w ramach profilaktyki (podanie leków w okresie bezobjawowym), dodatkowo ocena głównie farmakokinetyki

- [312] Martinez-Saguer I, Cicardi M, Suffritti C i wsp. Pharmacokinetics of plasma-derived C1-esterase inhibitor after subcutaneous versus intravenous administration in subjects with mild or moderate hereditary angioedema: the PASSION study. *Transfusion.* 2014 Jun;54(6):1552-61

Ocena trzeciorzędowych, nieistotnych punktów końcowych, brak danych czy stosowanym produktem był Berinert

- [313] Ferrara AL, Bova M, Petraroli A i wsp. Hereditary angioedema attack: what happens to vasoactive mediators? *Int Immunopharmacol.* 2020;78:106079.

Nieodpowiednia forma podania leku, nieodpowiednia forma terapii – zastosowanie w ramach profilaktyki a nie leczenia ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

- [314] Lumry WR, Martinez-Saguer I, Yang WH i wsp. Fixed-Dose Subcutaneous C1-Inhibitor Liquid for Prophylactic Treatment of C1-INH-HAE: SAHARA Randomized Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(5):1610-1618.e4.

Wyniki dla osób leczonych Berinertem i Firazyrem podane łącznie, ocena trzeciorzędowych, nieistotnych punktów końcowych

- [315] Malbrán E, Menéndez A, Malbrán A. Treatment of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Argentina. *Medicina (B Aires)*. 2017;77(4):279-282.

Brak jednoznacznych wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa odnoszących się do zastosowania pdC1-INH, ikatybantu w leczeniu ostrych atakach obrzęku naczynioruchowego

- [316] Gómez-Traseira C, Pérez-Fernández E, López-Serrano MC i wsp. Clinical Pattern and Acute and Long-term Management of Hereditary Angioedema Due to C1-Esterase Inhibitor Deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(5):358-64.

Nieodpowiednia interwencje – leczenie stałe (podtrzymujące) a nie w przypadku ostrego ataku

- [317] Bernstein JA, Schwartz L, Yang W i wsp. Long-term safety and efficacy of subcutaneous C1-inhibitor in older patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(3):334-340.e1.

Badanie COMPACT – nieodpowiednia interwencja – C1-INH stosowany w leczeniu podtrzymującym, a nie w leczeniu ostrych ataków

- [318] Levy D, Caballero T, Hussain I i wsp. Long-Term Efficacy of Subcutaneous C1 Inhibitor in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema. *Pediatric, allergy, immunology, and pulmonology*, **2020**, 33(3), 136-141.

Nieodpowiednia populacja - pacjenci z HAE i prawidłowym poziomem C1-INH

- [319] Bork K, Wulff K, Witzke G i wsp. Treatment of patients with hereditary angioedema with the c.988A>G (p.Lys330Glu) variant in the plasminogen gene. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):52.

Nieodpowiednia populacja - większość pacjentów stosowała C1-INH w ramach profilaktyki

- [320] Anderson J, Levy DS, Lumry W i wsp. Letting the patients speak: an in-depth, qualitative research-based investigation of factors relevant to health-related quality of life in real-world patients with hereditary angioedema using subcutaneous C1 inhibitor replacement therapy. [In Process] *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2021 17:1 Article Number 60.

BADANIA DLA KOMPARATORÓW WYKLUCZONE - IKATYBANT

Nieodpowiednia forma publikacji – abstrakt konferencyjny

- [321] M Maurer, A Reshef, T Craig, M Cicardi. Icatibant effectively alleviates non-laryngeal attacks of hereditary angioedema type I and II irrespective of attack severity or historical attack frequency. *Allergy: european journal of allergy and clinical immunology*, 2012, 67, 199-200.
- [322] Santucci S, Pham H, Harrison R, Yang W. Self-administration of a novel subcutaneous bradykinin b2 receptor antagonist, icatibant, as an effective treatment option in patients with hereditary angioedema. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2014 10:2 Article Number A45.

Ocena jedynie farmakokinetyki ikatybantu, nieodpowiednia populacja -zdrowi ochotnicy

- [323] JK Leach, K Spencer, M Mascelli, TG Mccauley. Pharmacokinetics of single and repeat doses of icatibant. *Clinical pharmacology in drug development*, 2015, 4(2), 105-111.

Brak danych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa ikatybantu

- [324] Caballero T, Maurer M, Longhurst HJ i wsp. Triggers and Prodromal Symptoms of Angioedema Attacks in Patients With Hereditary Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(6):383-386.

Brak oceny skuteczności i bezpieczeństwa ikatybantu, pdC1-INH (Berinertu)

- [325] Zanichelli A, Magerl M, Longhurst HJ i wsp. Improvement in diagnostic delays over time in patients with hereditary angioedema: Findings from the Icatibant Outcome Survey. *Clinical and Translational Allergy* 2018 8:1 Article Number 42.
- [326] Zanichelli A, Magerl M, Longhurst H i wsp. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: Delay in diagnosis in Europe. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2013 9:1 (1-4) Article Number 29.

pdC1-INH, ikatybant stosowało po <5 pacjentów

- [327] Coovadia KM, Chothia MY, Baker SG i wsp. Hereditary angio-oedema in the western Cape province, South Africa. *South African Medical Journal* 2018 108:4 (283-290).

Pełnotekstowa postać artykułu dostępna jedynie w języku portugalskim

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



- [328] Viegas LP, Ferreira MB, Santos AS, Barbosa MP. Hereditary angioedema: Experience with icatibant in severe attacks. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia* 2012 20:2 (129-137).

Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji

- [329] Harsha NS, Katti K. Interesting cases of hereditary angioedema. *Biomedicine (India)* 2012 32:4 (600-602).

PUBLIKACJE WYKORZYSTANE W CZĘŚCI OPISOWEJ

- [330] Analiza kliniczna opracowana przez Centrum HTA „Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 w porównaniu do: ikatybantu (Firazyr®), koncentratu inhibitora esterazy C1 (Berinert® P)”, Kraków 2012. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/114/AW/Ruconest_AK_13-01-14.pdf (wrzesień 2020)
- [331] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/> (wrzesień 2020).
- [332] Collaboration Cochrane. Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions. 2011.03. wersja 5.1.0.
- [333] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf> (sierpień 2021).
- [334] ChPL Berinert®, 500, 1500 jednostek, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
- [335] ChPL Firazyr®, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
- [336] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (wrzesień 2020).
- [337] Shea BJ, Reeves BC, Wells G i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
- [338] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna*. 2008.
- [339] 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.
- [340] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Ruconest opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp.k.
- [341] 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.
- [342] 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.
- [343] 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.
- [344] 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): 841–84.
- [345] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, 2004 Oct 30; 23(20): 3105–24.
- [346] Muszyńska A., Janocha E., Fal A.M. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – patofizjologia, genetyka, objawy kliniczne. *Pol. Merk. Lek.* 2008;XXV(145):90-93.

- [347] Obtulowicz K. Alergiczny obrzęk naczynioruchowy: patomechanizm, rozpoznawanie i leczenie. *Alergologia Immunologia*. 2007;4(3-4): 70-73.
- [348] Muszyńska A., Fal A.M. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – leczenie. *Pol. Merk. Lek.* 2008;145: 94-96.
- [349] Bork K., Wolff K., Hardt J. i wsp. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors and therapy. *JACI*. 2009;124:129-134.
- [350] Bork K., Meng G., Staubach P., Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am. J. Med.* 2006;119(3):267-274.
- [351] <https://www.healthline.com/health/hereditary-angioedema/monitoring-triggers#6> (wrzesień 2020).
- [352] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/061/REK/RP_41_2015_Winstrol.pdf (wrzesień 2020)
- [353] Stobiecki M., Czarnobilska E, Obtulowicz K. Nabyty obrzęk naczynioruchowy-kliniczna charakterystyka chorych diagnozowanych w kierunku nabytego niedoboru C1 inhibitora w latach 2012-2016. *Przegląd Lekarski*. 2016;73(12):797-801. <https://docplayer.pl/66538093-Nabyty-obrzek-naczynioruchowy-kliniczna-charakterystyka-chorych-diagnozowanych-w-kierunku-nabytego-niedoboru-c1-inhibitora-w-latach.html> (wrzesień 2020).
- [354] http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/024/AWA/ot.4331.3.2020_takhzyro_hae_bip.pdf. (wrzesień 2020).
- [355] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-24-sierpnia-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2020-r> (wrzesień 2020).
- [356] 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.
- [357] Muszyńska A, Janocha E, Fal AM. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – patofizjologia, genetyka, objawy kliniczne. *Pol. Merk. Lek.* 2008; 25(145): 90–93.
- [358] Muszyńska A, Fal AM. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – leczenie. *Pol. Merk. Lek.* 2008; 145: 94–96.
- [359] Bork K., Wolff K., Hardt J. i wsp. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors and therapy. *JACI*. 2009;124:129-134.
- [360] Bork K., Meng G., Staubach P., Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am. J. Med.* 2006;119(3):267-274.
- [361] 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.
- [362] Zuraw BL. Hereditary angioedema. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1027–1036.
- [363] http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/114/REK/RP_9_2013_Ruconest.pdf. (wrzesień 2020).
- [364] 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.
- [365] 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.
- [366] Caballero T, Aygören-Pürsün E, Bygum A, i wsp. The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(1):47-53.
- [367] Petraroli A, Squeglia V, Di Paola N, i wsp. Home Therapy with Plasma-Derived C1 Inhibitor: A Strategy to Improve Clinical Outcomes and Costs in Hereditary Angioedema. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;166(4):259-266.
- [368] Zuraw BL, Christiansen SC. HAE Pathophysiology and Underlying Mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):216-229.
- [369] Bygum A. Hereditary angioedema - consequences of a new treatment paradigm in Denmark. *Acta Derm Venereol.* 2014;94(4):436-441.

- [370] Piotrowicz-Wójcik K, Stobiecki M, Obtulowicz K i wsp. Podsumowanie zaleceń postępowania we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym z niedoboru C1 inhibitora. *Alergia Astma Immunologia* 2018;23 (4): 199-204.
- [371] Porębski G, Gocki J, Juchacz A i wsp. Postępowanie we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym z niedoboru inhibitora C1– stanowisko Sekcji HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Część II: leczenie i zapobieganie napadom, monitorowanie choroby i postępowanie w sytuacjach szczególnych. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2018; 5(2): 109–120.
- [372] Betschel S, Badiou J, Binkley K i wsp. The international/Canadian hereditary angioedema guideline. *All Asth Clin Immun.* 2019;15(1):72.
- [373] Betschel S, Badiou J, Binkley K i wsp. Canadian hereditary angioedema guideline. *All Asth Clin Immun.* 2014;10:50.
- [374] Zuraw BL, Banerji A, Bernstein JA i wsp. US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 Recommendations for the Management of Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2013;1(5):458–467.
- [375] <https://www.rynekzdrowia.pl/Prawo/Ratowac-zycie-czy-uszanowac-wole-pacjenta,143752,2.html> (wrzesień 2020).
- [376] Stany magazynowe grup krwi w poszczególnych centrach krwiodawstwa. 22.03.2020.
- [377] <https://www.rdc.pl/informacje/koronawirus-spada-liczba-chetnych-do-oddawania-krwi/> (wrzesień 2020)
- [378] <https://wiadomosci.wp.pl/wakacje-oznaczaja-braki-w-bankach-krwi-czy-problemu-da-sie-uniknac-6027744306418305a> (wrzesień 2020).
- [379] NFZ Komunikat dla świadczeniobiorców z dnia 21.03.2020 <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dla-swiadczeniodawcow,7660.html> (wrzesień 2020).
- [380] http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2020/68/journal/6317. (wrzesień 2020), <https://mgr.farm/aktualnosci/mz-nowy-wykaz-lekow-zagrozonych-brakiem-dostepnosci-wynosi-301-pozycji/>
- [381] https://www.lekinfo24.pl/download/Pliki%20KP/lista_lekow_zagrozonych_brakiem_dostepnosci_dz._urz._mi_n._zdr._2019._poz._26.pdf (wrzesień)
- [382] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> (sierpień 2021).

13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie komparatorów dla Ruconestu®, stosowanych w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wraz z analizą statusu refundacyjnego, stan na sierpień 2021 [382].	42
Tabela 2. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo interwencji], dotyczących stosowania konestatu alfa oraz komparatorów w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 (popielatym tłem oznaczono badania, w których koenstat alfa stosowano w postaci proszku i rozpuszczalnika [zestawu do samodzielnego podawania] lub samodzielnie/w domu).	45
Tabela 3. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach: C1 1205-01 i C1 1310 [4], [5]-[12].	62
Tabela 4. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event) konestatu alfa względem placebo – czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku naczynioruchowego w ocenie pacjenta [2], [3], [5], [6], [11], [12].	64
Tabela 5. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event) konestatu alfa względem placebo – czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku naczynioruchowego w ocenie pacjenta – analiza z uwzględnieniem różnych definicji ustąpienia objawów, w kwestionariuszu TEQ [5].	65
Tabela 6. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event) konestatu alfa względem placebo – czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku naczynioruchowego; analiza w podgrupach [3].	66
Tabela 7. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event) konestatu alfa względem placebo – czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku naczynioruchowego w najcięższej lokalizacji	67
Tabela 8. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event) konestatu alfa względem placebo – czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza w skali intensywności obrzęku [3], [5].	67
Tabela 9. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event) konestatu alfa względem placebo – czas do zminimalizowania objawów ataku [2], [3], [5], [6], [11], [12].	69
Tabela 10. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event) konestatu alfa względem placebo – czas do zminimalizowania objawów obrzęku w ocenie badacza (skala do oceny intensywności obrzęku) [3], [5].	70
Tabela 11. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) konestatu alfa względem placebo – odpowiedź na leczenie	70
Tabela 12. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) konestatu alfa względem placebo – odpowiedź na leczenie w najcięższych klinicznie lokalizacjach obrzęku	72
Tabela 13. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) konestatu alfa względem placebo – odsetek pacjentów z niepowodzeniem leczenia, analiza mITT [3].	73
Tabela 14. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) konestatu alfa względem placebo; (analiza ITT) – nawrót objawów obrzęku w ciągu 24 godzin [5].	74
Tabela 15. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) konestatu alfa względem placebo; (analiza ITT) – konieczność zastosowania terapii ratunkowej [5].	74
Tabela 16. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event, dane dychotomiczne) konestatu alfa względem placebo – analiza post hoc w subpopulacji chorych z atakiem o poważnym nasileniu [33], [9].	75
Tabela 17. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event, dane dychotomiczne) konestatu alfa względem placebo – analiza w subpopulacji chorych z atakiem o lokalizacji obwodowej [10].	76
Tabela 18. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) konestatu alfa względem placebo; populacja bezpieczeństwa [2], [3], [5], [6], [11], [12].	78
Tabela 19. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) konestatu alfa względem placebo – liczba TEAE w przeliczeniu na pacjenta; populacja bezpieczeństwa	86

Tabela 20. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [51]-[53], [60] i w badaniu Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]-[55].....	90
Tabela 21. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo – odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia [51],.....	93
Tabela 22. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo – konieczność zastosowania terapii ratunkowej [51]......	94
Tabela 23. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo –liczba epizodów wymiotów [51]......	94
Tabela 24. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo – czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy ataków obrzęku [51], [53].....	95
Tabela 25. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo – czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy ataków obrzęku; analiza w podgrupach [51], [53].	95
Tabela 26. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo – czas do całkowitej poprawy wszystkich objawów obrzęku [51]......	96
Tabela 27. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo – czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku [54].	97
Tabela 28. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo – czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku [54].	97
Tabela 29. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo – odpowiedź na leczenie [55].....	98
Tabela 30. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo – czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku [55].	99
Tabela 31. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo – badanie I.M.P.A.C.T.1 – do 4 godzin po podaniu leku (populacja bezpieczeństwa) [51], [53].	101
Tabela 32. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo (populacja bezpieczeństwa) [54].	103
Tabela 33. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie FAST-1 [76]-[78], FAST-3 [79]-[83].	104
Tabela 34. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event) ikatybantu względem placebo; populacja ogólna badania o akronimie FAST-1 - czas do istotnej redukcji objawów obrzęku (o 20-30% w skali VAS) [76].....	107
Tabela 35. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event) ikatybantu względem placebo; - czas do redukcji objawów obrzęku o 50% [76]-[78] (analiza post hoc), [79].	108
Tabela 36. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event) ikatybantu względem placebo; - czas do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku [79].	109
Tabela 37. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event) ikatybantu względem placebo - czas do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta [76]-[78], [79].	110
Tabela 38. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event) ikatybantu względem placebo – czas do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawow ataku obrzęku w ocenie badacza [76]-[78], [79].....	111
Tabela 39. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event) ikatybantu względem placebo – czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku [76]-[78], [79].....	112
Tabela 40. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ikatybantu względem placebo – odpowiedź na leczenie [76]-[78].....	113
Tabela 41. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) ikatybantu względem placebo; (analiza post hoc) – zmniejszenie intensywności ataku obrzęku względem oceny początkowej w skali VAS [77].	113
Tabela 42. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ikatybantu względem placebo – konieczność zastosowania terapii ratunkowej [76]-[78], [79], [80].	114

Tabela 43. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event) ikatybantu względem placebo - czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy obrzęku w ocenie pacjenta [79].	115
Tabela 44. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event) ikatybantu względem placebo - - czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy obrzęku w ocenie badacza [79].	116
Tabela 45. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event) ikatybantu względem placebo; - czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku [79], (analiza post hoc) [77].	117
Tabela 46. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. time to event) ikatybantu względem placebo – czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w zależności od nasilenia (analiza post hoc) [77].	118
Tabela 47. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ikatybantu względem placebo; (populacja bezpieczeństwa) [76], [77], [79], [80].	120
Tabela 48. Pytania sprawdzające czytelność instrukcji stosowania konestatu alfa w postaci zestawu do samodzielnego podawania oraz zrozumienie instrukcji przez uczestników badania* [13].	125
Tabela 49. Wyniki testu użyteczności przygotowania i podania roztworu konestatu alfa w badaniu pilotażowym, wyszczególnione według kroku / podetapu – faza pilotażowa [13].	127
Tabela 50. Kolejne zdarzenia, które miały miejsce podczas pilotażu testu użyteczności, które mogą mieć wpływ na wyniki, w ocenie obserwatora – faza pilotażowa [13].	130
Tabela 51. Mediany zakresów stosowanych jako skala oceny dla opinii ochotników na temat instrukcji użycia konestatu alfa (proszku i rozpuszczalnika, przeznaczonych do samodzielnego podawania) [13].	131
Tabela 52. Opinie wolontariuszy na temat instrukcji stosowania konestatu alfa w badaniu pilotażowym [13].	131
Tabela 53. Wyniki testu użyteczności przygotowania i podania roztworu konestatu alfa w badaniu pilotażowym, wyszczególnione według kroku / podetapu – faza główna [13].	133
Tabela 54. Kolejne zdarzenia, które miały miejsce podczas pilotażu testu użyteczności, które mogą mieć wpływ na wyniki, w ocenie obserwatora – faza główna [13].	138
Tabela 55. Opinie wolontariuszy na temat instrukcji stosowania konestatu alfa w fazie głównej [13].	140
Tabela 56. Czas do wystąpienia oznak poprawy objawów obrzęku i czas do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku po terapii konestatem alfa i koncentratem inhibitora C1 esterazy [19].	146
Tabela 57. Skuteczność konestatu alfa u 2 pacjentek z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym [20].	148
Tabela 58. Skuteczność konestatu alfa u 2 pacjentek z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym – w zależności od lokalizacji obrzęku.	149
Tabela 59. Zestawienie metodyki badań o niższej wiarygodności dla konestatu alfa.	152
Tabela 60. Zestawienie wyników z najważniejszych punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa z badań o niższej wiarygodności dla konestatu alfa.	154
Tabela 61. Zestawienie metodyki badań o niższej wiarygodności dla inhibitora C1 esterazy.	156
Tabela 62. Zestawienie wyników z najważniejszych punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa z badań o niższej wiarygodności dla koncentratu inhibitora C1 esterazy.	159
Tabela 63. Zestawienie metodyki badań o niższej wiarygodności dla ikatybantu (Firazyru®).	165
Tabela 64. Zestawienie wyników z najważniejszych punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa wiarygodności dla ikatybantu (Firazyru®).	170
Tabela 65. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych i opracowań (badań) wtórnych, dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) względem koncentratu inhibitora C1 esterazy (Berinert®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji) oraz ikatybantu (Firazyru®, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce) w leczeniu ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (ang. <i>hereditary angioedema</i> , HAE) wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1.	261
Tabela 66. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> , <i>Cochrane</i> , w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania konestatu alfa	

(Ruconest®) względem koncentratu inhibitora C1 esterazy (Berinert®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji) oraz ikatybantu (Firazyr®, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1) [data ostatniego przeszukania (aktualizacji): 13.08.2021].	262
Tabela 67. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu konestatu alfa w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (data ostatniego wyszukiwania: 23.09.2020).....	268
Tabela 68. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) oraz komparatorów w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1.	277
Tabela 69. Charakterystyka badań dla konestatu alfa uwzględnionych w analizie klinicznej.	282
Tabela 70. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją C1 1205-01 [4], na podstawie danych z referencji [4].....	299
Tabela 71. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją C1 1310 [5]-[12], na podstawie danych z referencji [5].....	300
Tabela 72. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją C1 1310 [5]-[12] – pacjenci, którzy doświadczyli ataku HAE o poważnym nasileniu (≥ 75 mm w skali VAS) na podstawie danych z referencji [33].	301
Tabela 73. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Fuchs 2015 (CSR) [13] – faza pilotażowa.	302
Tabela 74. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Fuchs 2015 (CSR) [13] – faza główna ..	303
Tabela 75. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Manson i wsp. 2014 [19].....	303
Tabela 76. Charakterystyka pacjentek , których historie opisano w badaniu o niższej wiarygodności Farkas i wsp. 2014 [20]-[21], na podstawie danych z referencji [20].	305
Tabela 77. Charakterystyka pacjentki włączonej do badania o niższej wiarygodności Dang i wsp. 2019 [22].	305
Tabela 78. Charakterystyka pacjentki włączonej do badania o niższej wiarygodności Grivcheva-Panovska i wsp. 2020 [23]-[24], na podstawie danych z referencji [23].	305
Tabela 79. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Reshef i wsp. 2019 [25]-[30].....	306
Tabela 80. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności - fazy przedłużonej/kontynuacji (OLE) badania o akronimie C1 1205-01 [32], [2], na podstawie danych z referencji [32].....	306
Tabela 81. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności - fazy przedłużonej/kontynuacji (OLE) badania o akronimie C1 1310 [33]-[36], na podstawie danych z referencji [34].....	307
Tabela 82. Charakterystyka populacji włączonej do rejestru europejskiego dla konestatu alfa [39]-[44], na podstawie najnowszych danych z publikacji Valerieva i wsp. [39].	307
Tabela 83. Charakterystyka populacji włączonej do badania Hakl i wsp., 2017 [45].	309
Tabela 84. Charakterystyka populacji włączonej do badania Zanichelli i wsp., 2015 [46].	309
Tabela 85. Charakterystyka populacji włączonej do badania Bernstein i wsp., 2019 [47].	309
Tabela 86. Charakterystyka populacji włączonej do badania Bernstein i wsp., 2018 [48]/ Moldovan i wsp., 2018 [49] na podstawie danych z referencji [48].	309
Tabela 87. Charakterystyka badań dla koncentratu iunhibitora C1 esterazy uwzględnionych w analizie klinicznej.....	310
Tabela 88. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [50]-[52], na podstawie danych z referencji [50].	325
Tabela 89. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [53]-[54], na podstawie danych z referencji [53].	326

Tabela 90. Charakterystyka populacji ogólnej włączonej do badania o niższej wiarygodności o akronimie I.M.P.A.C.T.2 [52], [55]-[61], na podstawie danych z referencji [55] i [56].	327
Tabela 91. Charakterystyka wiekowa populacji włączonej do badania o akronimie I.M.P.A.C.T.1 i I.M.P.A.C.T.2 [52], [55]-[61], na podstawie danych a refrencji [60].	328
Tabela 92. Charakterystyka subpopulacji pediatrycznej włączonej do badania o akronimie I.M.P.A.C.T.1 i I.M.P.A.C.T.2 [52], [55]-[61], na podstawie danych a referencji [60].	328
Tabela 93. Charakterystyka populacji włączonej do badania Squeglia i wsp., 2016 [62]/ Spanò i wsp., 2018 [63].	329
Tabela 94. Charakterystyka populacji włączonej do badania Dempster, 2018 [64].	330
Tabela 95. Charakterystyka populacji włączonej do badania Demir i wsp. 2019 [65].	330
Tabela 96. Charakterystyka populacji włączonej do badania Federici i wsp., 2018 [66].	332
Tabela 97. Charakterystyka populacji włączonej do badania Zanichelli i wsp., 2015 [67].	333
Tabela 98. Charakterystyka populacji włączonej do badania Petraroli i wsp., 2015 [68].	333
Tabela 99. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie SABHA (Zanichelli i wsp., 2018) [69].	333
Tabela 100. Charakterystyka populacji włączonej do badania Fox i wsp. 2017 [70].	334
Tabela 101. Charakterystyka populacji włączonej do badania Busse i wsp., 2017 [71].	334
Tabela 102. Charakterystyka populacji włączonej do badania Farkas i wsp., 2016 [72].	335
Tabela 103. Charakterystyka populacji włączonej do badania Farkas i wsp., 2013 [73].	335
Tabela 104. Charakterystyka badań dla ikatybantu uwzględnionych w analizie klinicznej.	337
Tabela 105. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją o akronimie FAST-1 [74]-[76].	366
Tabela 106. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją o akronimie FAST-2 [74]-[76].	367
Tabela 107. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją o akronimie FAST-3 [77]-[81], na podstawie danych z referencji [77].	368
Tabela 108. Charakterystyka populacji włączonej do kontynuacji badania z randomizacją o akronimie FAST-1 – faza otwarta [79], [74], na podstawie danych z referencji [79].	369
Tabela 109. Charakterystyka populacji włączonej do kontynuacji badania z randomizacją o akronimie FAST-2 – faza otwarta (OLE) [80], [74].	369
Tabela 110. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją o akronimie FAST-3 – faza otwarta (OLE) [81], [77], [78], na podstawie danych z referencji [81].	370
Tabela 111. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej Farkas i wsp. 2012 [82].	371
Tabela 112. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Bork i wsp. 2007 [83].	371
Tabela 113. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej Maurer i wsp. 2013/2014 [84]-[85] (dane z rejestru IOS), na podstawie danych z refrencji [84].	372
Tabela 114. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej Aberer i wsp. 2014 [86].	372
Tabela 115. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej Boccon-Gibod i wsp. 2012 [87].	373
Tabela 116. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej Campos i wsp. 2014 [88].	373
Tabela 117. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Krause i wsp. 2010 [89].	373
Tabela 118. Charakterystyka populacji włączonej do badania Maurer i wsp., 2019 [90].	374
Tabela 119. Charakterystyka populacji włączonej do badania Zanichelli i wsp., 2017 [91].	375
Tabela 120. Charakterystyka populacji włączonej do badania Fernandez de Rojas i wsp., 2015 [93].	375
Tabela 121. Charakterystyka populacji włączonej do badania Caballero i wsp., 2018 [94].	376
Tabela 122. Charakterystyka populacji włączonej do badania Aberer i wsp., 2017 [95].	377
Tabela 123. Charakterystyka populacji włączonej do badania Longhurst i wsp., 2015 [96].	378
Tabela 124. Charakterystyka populacji włączonej do badania Longhurst i wsp., 2016 [97].	378

Tabela 125. Charakterystyka populacji włączonej do badania Longhurst i wsp., 2018 [98].	379
Tabela 126. Charakterystyka populacji włączonej do badania Toubi i wsp., 2018 [99].	380
Tabela 127. Charakterystyka populacji włączonej do badania Otani i wsp., 2017 [100].	381
Tabela 128. Charakterystyka populacji włączonej do badania Farkas i wsp., 2017 [101].	382
Tabela 129. Charakterystyka populacji włączonej do badania Longhurst i wsp., 2017 [92] (dotyczy subpopulacji z HAE typu I/II).	382
Tabela 33. Charakterystyka populacji włączonej do badania Hinde i wsp., 2020 [104].	383
Tabela 33. Charakterystyka populacji włączonej do badania Honda i wsp., 2021 [105].	384
Tabela 33. Charakterystyka populacji włączonej do badania Bygum i wsp., 2019 [3].	384
Tabela 130. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia meta-analizy badań z randomizacją dotyczących zastosowania konestatu alfa (analizowanej interwencji) i komparatorów (inhibitora C1 esterazy, ikatybantu).	386
Tabela 131. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy zastosowaniem konestatu alfa (analizowanej interwencji) i komparatora - inhibitora C1 esterazy.	390
Tabela 132. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy zastosowaniem konestatu alfa (analizowanej interwencji) i komparatora - ikatybantu.	397
Tabela 133. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa.	405
Tabela 134. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zastosowania konestatu alfa w analizowanym wskazaniu.	407
Tabela 135. Skuteczność kliniczna konestatu alfa w populacji pediatrycznej – czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku i czas do minimalizacji objawów obrzęku, w zależności od liczby leczonych ataków [25].	408
Tabela 136. Profil bezpieczeństwa konestatu alfa w populacji pediatrycznej, w zależności od liczby leczonych ataków [25].	409
Tabela 137. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy w analizowanym wskazaniu.	415
Tabela 138. Skuteczność kliniczna koncentratu inhibitora C1 esterazy w zależności od wieku pacjentów w badaniach I.M.P.A.C.T.1 i 2 [60].	419
Tabela 139. Profil bezpieczeństwa koncentratu inhibitora C1 esterazy w zależności od wieku pacjentów w badaniach I.M.P.A.C.T.1 i 2 [60].	420
Tabela 140. Stosowane leczenie i lokalizacja obrzęków u pacjentów z badania [67].	422
Tabela 141. Dawkowanie koncentratu C1-INH u pacjentek ciężarnych i liczba leczonych ataków w czasie ciąży [70].	424
Tabela 142. Zestawienie danych na temat terapii koncentratem inhibitora C1 esterazy stosowanych w badaniu [71].	425
Tabela 143. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania ikatybantu w analizowanym wskazaniu.	428
Tabela 144. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia 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) [74], [75].	430
Tabela 145. Zestawienie zastosowania ikatybantu przez pacjentów leczonych w centrach niemieckich i pozostałych ośrodkach europejskich.	442
Tabela 146. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych (przeglądów systematycznych) dotyczących zastosowania konestatu alfa oraz komparatorów (koncentratu inhibitora C1 esterazy oraz ikatybantu) w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.	452
Tabela 147. Metodyka i wyniki analiz zbiorczych, opartych na badaniach oceniających efektywność konestatu alfa w leczeniu pacjentów z ostrymi atakami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.	465
Tabela 148. Charakterystyka populacji pacjentów włączonych do analizy zbiorczej Riedl i wsp., 2017 [121].	473
Tabela 149. Charakterystyka populacji pacjentów włączonych do analizy zbiorczej Baker i wsp., 2018 [123], 2017 [124].	474
Tabela 150. Charakterystyka populacji pacjentów włączonych do analizy zbiorczej Bernstein i wsp., 2014 [127] / Li i wsp., 2014 [128], na podstawie danych z referencji [127].	474

Tabela 151. Charakterystyka populacji pacjentów włączonych do analizy zbiorczej Hofman i wsp., 2014 [129].....	475
Tabela 152. Charakterystyka populacji pacjentów włączonych do analizy zbiorczej Baker i wsp., 2017 [130].....	475
Tabela 153. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania konestatu alfa w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (Ruconest®)[104].....	476
Tabela 154. Podstawowe informacje dotyczące badań wykorzystanych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego Ruconest® w populacji pediatrycznej.	483
Tabela 155. Liczba pacjentów i podane dawki konestatu alfa w poszczególnych badaniach ujętych w analizie bezpieczeństwa (zestaw danych RCT) [107].....	489
Tabela 156. Działania/zdarzenia niepożądane występujące u> 2% pacjentów w 3 badaniach z randomizacją [109].	497
Tabela 157. Działania/ zdarzenia niepożądane występujące u> 2% pacjentów w 7 badaniach (RCT i OLE) [109].	498
Tabela 158. Częstość występowania przeciwciał anti-C1INH i anti-HRI w pacjentów leczonych produktem Ruconest® [109].	498
Tabela 159. Raporty dotyczące działań niepożądanych występujących podczas leczenia konestatem alfa, zgłoszone bezpośrednio do WHO (VigiBase) [110].	500
Tabela 160. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania C1 1205-01 [4].	502
Tabela 161. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania C1 1310 [5]-[12].....	503
Tabela 162. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania I.M.P.A.C.T.1 [50]-[52], [59].	503
Tabela 163. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [53]-[54].	504
Tabela 164. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania FAST-1 [74]-[76].	505
Tabela 165. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania FAST-2 [74]-[76].	505
Tabela 166. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania FAST-3 [77]-[81].	506
Tabela 167. Ocena wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną).	508
Tabela 168. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* część I.	510
Tabela 169. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* część II.	512
Tabela 170. Ocena badań jednoramiennych dla konestatu alfa zgodnie z kryteriami NICE cz. I.	514
Tabela 171. Ocena badań jednoramiennych dla konestatu alfa zgodnie z kryteriami NICE cz. II.	514
Tabela 172. Ocena badań jednoramiennych dla konestatu alfa zgodnie z kryteriami NICE cz. III.	515
Tabela 173. Ocena badań jednoramiennych dla koncentratu inhibitora C1 esterazy zgodnie z kryteriami NICE cz. I.....	516
Tabela 174. Ocena badań jednoramiennych dla koncentratu inhibitora C1 esterazy zgodnie z kryteriami NICE cz. II.....	516
Tabela 175. Ocena badań jednoramiennych dla koncentratu inhibitora C1 esterazy zgodnie z kryteriami NICE cz. III.	517
Tabela 176. Ocena badań jednoramiennych dla ikatybantu zgodnie z kryteriami NICE cz. I.....	518
Tabela 177. Ocena badań jednoramiennych dla ikatybantu zgodnie z kryteriami NICE cz. II.....	518
Tabela 178. Ocena badań jednoramiennych dla ikatybantu zgodnie z kryteriami NICE cz. III.	519
Tabela 179. Ocena badań jednoramiennych dla ikatybantu zgodnie z kryteriami NICE cz. IV.....	520
Tabela 180. Ocena badań jednoramiennych dla ikatybantu zgodnie z kryteriami NICE cz. V.	520
Tabela 38. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE cz. VI.	521
Tabela 181. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.	523
Tabela 182. System oceny intensywności obrzęku naczynioruchowego przez badacza.	523
Tabela 183. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	525
Tabela 184. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [317].....	525
Tabela 185. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....	526
Tabela 186. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [321].	526
Tabela 187. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*[322].....	527
Tabela 188. Formularz ekstrakcji danych z badań.	529

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (wywołanego niedoborem inhibitora C1 esterazy).....	270
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego spowodowanego niedoborem inhibitora C1 esterazy.	271
Schemat 3. 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 leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego spowodowanego niedoborem inhibitora C1 esterazy.	273
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Firazyr® (ikatybantu) stosowanego w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego spowodowanego niedoborem inhibitora C1 esterazy.....	275

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, 2100 jednostek, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w porównaniu do koncentratu inhibitora C1 esterazy (Berinert®, 500, 1500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji) oraz ikatybantu (Firazy®[®], roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczyń ruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchowym (ang. *hereditary angioedema*, HAE) wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTM [331] i *Cochrane Collaboration* [332] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [333]. 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 dwie osoby (██████████ a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – ██████████). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 7.09.-23.09.2020 roku, a aktualizację dnia 13.08.2021 roku¹. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem obejmował dane opublikowane od 2012 roku – publikacje dotyczące analizowanej interwencji i komparatorów opublikowane do 2012 roku pozyskano z Analizy klinicznej „Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczyń ruchowego u osób z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 w porównaniu do: ikatybantu (Firazy®[®]), koncentratu inhibitora esterazy C1 (Berinert®-P)” z 2012 roku [330], na podstawie której konestat alfa (Ruconest® 2100 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań), uzyskał refundację w analizowanym wskazaniu.

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, meta-analiz lub analiz zbiorczych

¹ Aktualizację przeszukania dnia 13.08.2021 roku przeprowadzono w 3 głównych bazach danych: PubMed, EMBASE, Cochrane Library.

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



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.

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 (przeglądów 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 65. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych i opracowań (badań) wtórnych, dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) względem koncentratu inhibitora C1 esterazy (Berinert®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji) oraz ikatybantu (Firazyr®, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) w leczeniu leczenia ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (ang. *hereditary angioedema, HAE*) wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1.

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Problem zdrowotny (populacja)	<i>Hereditary Angioedema OR Hereditary Angioedemas OR Hereditary Angioneurotic Edema OR Hereditary Angioneurotic Edemas OR acute circumscribed edema OR acute essential edema OR angio-oedema 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 Inhibitor Deficiency OR Deficiency of C1 Esterase Inhibitor OR Quincke oedema</i>
AND	
Analizowana interwencja (technologia wnioskowana) - Ruconest	<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 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 inactivating factor OR complement subcomponent c1s inhibitor OR esterase c1 inhibition</i>
AND	
Komparator (refundowana technologia opcjonalna – koncentrat inhibitora C1 esterazy) - Berinert®	<i>Berinert OR human C1 esterase inhibitor concentrate OR plasma derived C1 esterase inhibitor concentrate OR pdC1-INH OR pdC1INH OR plasma derived C1-INH OR pnfC1-INH 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 inactivating factor OR complement subcomponent c1s inhibitor OR esterase c 1 inhibitor OR esterase c1 inhibition</i>

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Komparator (refundowana technologia opcjonalna - (ikatybant) - Firazyr®)	<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</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 badań pierwotnych – dla interwencji wnioskowanej	<i>Baza PubMed – Humans, Clinical trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational trial, Case Reports; Baza Embase – Humans, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim Baza Cochrane – trials</i>
Metodyka badań pierwotnych – dla komparatorów	<i>Baza PubMed – Humans, Clinical trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational trial; Baza Embase – Humans, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim, publication type: Article, Article in press, Data papers, Letter, Note, Short survey; Baza Cochrane – trials</i>
Metodyka opracowań wtórnych (przebiegów systematycznych)	<i>Baza PubMed - Humans, Review, Systematic review, Meta-analysis; Baza Embase - Humans, Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane reviews</i>
AND	
Język	<i>English, Polish</i>

Tabela 66. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: PubMed, Embase, Cochrane, w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania konestatu alfa (Ruconest®) względem koncentratu inhibitora C1 esterazy (Berinert®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji) oraz ikatybantu (Firazyr®, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1) [data ostatniego przeszukania (aktualizacji): 13.08.2021].

Zapytanie	Słowa kluczowe / deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3#} [all text]
Problem zdrowotny				
#1	<i>Hereditary Angioedema OR Hereditary Angioedemas^{1,3} hereditary AND angioedema OR (hereditary AND angioedemas)²</i>	3013	4 542	395
#2	<i>Hereditary Angioneurotic Edema OR Hereditary Angioneurotic Edemas^{1,3} hereditary AND angioneurotic AND edema OR (hereditary AND angioneurotic AND edemas)²</i>	1584	4 990	206
#3	<i>Acute circumscribed edema OR acute essential edema^{1,3} acute AND circumscribed AND edema OR (acute AND essential AND edema)²</i>	858	2 042	303
#4	<i>Angio-oedema OR angio oedema OR angioedema^{1,3} 'angio oedema' OR (angio AND oedema) OR angioedema²</i>	9 210	13 801	917

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Zapytan ie	Słowa kluczowe / deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane 3# [all text]
#5	Angioneurotic oedema OR Angioneurotic edema OR angioneurotic swelling OR angioneurotic syndrome ^{1,3} angioneurotic AND oedema OR (angioneurotic AND edema) OR (angioneurotic AND swelling) OR (angioneurotic AND syndrome) ²	9 220	22 676	640
#6	Neurogenic edema ^{1,3} neurogenic AND edema ²	1 285	1 928	51
#7	Giant urtica OR giant urticaria OR urtica gigantea ^{1,3} giant AND urtica OR (giant AND urticaria) OR (urtica AND gigantea) ²	9 100	155	4
#8	Urticaria edematosa ^{1,3} urticaria AND edematosa ²	1	1	0
#9	Milton urticaria ^{1,3} milton AND urticaria ²	19	86	1
#10	Quincke edema OR Quincke oedema ^{1,3} quincke AND edema OR (quincke AND oedema) ²	9 105	438	7
#11	Wandering edema ^{1,3} wandering AND edema ²	40	38	9
#12	C1 Inhibitor Deficiency OR Deficiency of C1 Esterase Inhibitor ^{1,3} c1 AND inhibitor AND deficiency OR (deficiency AND of AND c1 AND esterase AND inhibitor) ²	2 213	2 402	126
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	11 816	28 594	1 500
Interwencja/ technologia wnioskowana (konestat alfa)				
#14	Ruconest ^{1,3} 'ruconest'/exp OR ruconest ²	2 574	5 235	10
#15	Rhucin ^{1,2,3}	39	76	0
#16	rhC1INH OR rHuC1INH ^{1,2,3}	51	150	40
#17	Conestat alfa OR Conestat alpha ^{1,3} conestat AND alfa OR (conestat AND alpha) ²	34	44	7
#18	Recombinant human C1 inhibitor ^{1,3} recombinant AND human AND c1 AND inhibitor ²	599	604	78
#19	Complement component C1 esterase inhibitor ^{1,3} complement AND component AND c1 AND esterase AND inhibitor ²	945	1 768	37

Zapytan ie	Słowa kluczowe / deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane 3# [all text]
#20	<i>alpha 1 neuraminoglycoprotein^{1,3}</i> <i>alpha AND 1 AND neuraminoglycoprotein²</i>	2	10	0
#21	<i>C1 esterase inhibitor OR c1 inactivator OR C1 inhibitor^{1,3}</i> <i>c1 AND esterase AND inhibitor OR (c1 AND inactivator) OR (c1 AND inhibitor)²</i>	9 047	9 125	542
#22	<i>c1s inhibitor^{1,3}</i> <i>c1s AND inhibitor²</i>	472	5923	81
#23	<i>complement 1 inactivators OR complement 1 inhibitor^{1,3}</i> <i>complement AND 1 AND inactivators OR (complement AND 1 AND inhibitor)²</i>	4 158	22 566	927
#24	<i>complement c1 esterase inhibitor^{1,3}</i> <i>complement AND c1 AND esterase AND inhibitor²</i>	49	1 844	120
#25	<i>complement C1 inactivator protein OR complement C1 inactivator proteins OR complement C1 inhibitor protein^{1,3}</i> <i>complement AND c1 AND inactivator AND protein OR (complement AND c1 AND inactivator AND proteins) OR (complement AND c1 AND inhibitor AND protein)²</i>	3 510	1 951	148
#26	<i>complement component 1 inhibitor OR complement component inactivator^{1,3}</i> <i>complement AND component AND 1 AND inhibitor OR (complement AND component AND inactivator)²</i>	5 084	12 005	300
#27	<i>complement component c1 inactivator OR complement component c1 inhibitor^{1,3}</i> <i>complement AND component AND c1 AND inactivator OR (complement AND component AND c1 AND inhibitor)²</i>	4 150	4 592	65
#28	<i>complement inactivating factor^{1,3}</i> <i>complement AND inactivating AND factor²</i>	3 926	145	96
#29	<i>complement subcomponent c1s inhibitor^{1,3}</i> <i>complement AND subcomponent AND c1s AND inhibitor²</i>	48	34	0
#30	<i>esterase c1 inhibition^{1,3}</i> <i>esterase AND c1 AND inhibition²</i>	485	254	32
#31	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	13 531	26 973	936
Razem – badania pierwotne dla konestatu alfa od 2012 roku				
#37	#13 AND #31	2 657	5 122	262

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Zapytan ie	Słowa kluczowe / deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane 3# [all text]
#38	#37 \$	1194	3 121	242
#39	#38 &	326	1 757	223
#40	#39 ^	306	1 715	-
Opracowania wtórne dla konestatu alfa od 2012 roku				
#41	#13 AND #31	2 657	5 122	262
#42	#41 \$	1194	3 121	14
#43	#42 &	229	30	14
#44	#43 ^	209	30	-
Badanie pierwotne dla komparatora – Berinert (koncentrat inhibitora C1 esterazy) od 2012 roku				
#45	Berinert ^{1, 3} 'berinert'/exp OR berinert ²	2 581	5 239	34
#46	Human C1 esterase inhibitor concentrate ^{1, 3} human AND c1 AND esterase AND inhibitor AND concentrate ²	554	271	52
#47	Plasma derived C1 esterase inhibitor concentrate OR pdC1-INH OR pdC1INH OR plasma derived C1-INH OR pnfC1-INH ¹ Plasma derived C1 esterase inhibitor concentrate OR pdC1 INH OR pdC1INH OR plasma derived C1 INH OR pnfC1 INH ³ plasma AND derived AND c1 AND esterase AND inhibitor AND concentrate OR 'pdc1 inh' OR pdc1inh OR (plasma AND derived AND 'c1 inh') OR 'pnfc1 inh' ²	244	342	45
#48	Complement component C1 esterase inhibitor ^{1, 3} complement AND component AND c1 AND esterase AND inhibitor ²	945	1768	37
#49	alpha 1 neuraminoglycoprotein ^{1, 3} alpha AND 1 AND neuraminoglycoprotein ²	2	10	0
#50	C1 esterase inhibitor OR c1 inactivator OR C1 inhibitor ^{1, 3} c1 AND esterase AND inhibitor OR (c1 AND inactivator) OR (c1 AND inhibitor) ²	9 048	9 125	542
#51	c1s inhibitor ^{1, 3} c1s AND inhibitor ²	472	5 923	81
#52	complement 1 inactivators OR complement 1 inhibitor ^{1, 3} complement AND 1 AND inactivators OR (complement AND 1 AND inhibitor) ²	4 158	22 566	927
#53	complement c1 esterase inhibitor ^{1, 3}	49	1844	120

Zapytanie	Słowa kluczowe / deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³ [all text]
	<i>complement AND c1 AND esterase AND inhibitor</i> ²			
#54	<i>complement C1 inactivator protein OR complement C1 inactivator proteins OR complement C1 inhibitor protein</i> ^{1, 3} <i>complement AND c1 AND inactivator AND protein OR (complement AND c1 AND inactivator AND proteins) OR (complement AND c1 AND inhibitor AND protein)</i> ²	3 510	1951	148
#55	<i>complement component 1 inhibitor OR complement component inactivator</i> ^{1, 3} <i>complement AND component AND 1 AND inhibitor OR (complement AND component AND inactivator)</i> ²	5 084	12 005	300
#56	<i>complement component c1 inactivator OR complement component c1 inhibitor</i> ^{1, 3} <i>complement AND component AND c1 AND inactivator OR (complement AND component AND c1 AND inhibitor)</i> ²	4 150	4592	65
#57	<i>complement inactivating factor</i> ^{1, 3} <i>complement AND inactivating AND factor</i> ²	3 926	145	96
#58	<i>complement subcomponent c1s inhibitor</i> ^{1, 3} <i>complement AND subcomponent AND c1s AND inhibitor</i> ²	48	34	0
#59	<i>esterase c 1 inhibitor OR esterase c1 inhibition</i> ^{1, 3} <i>esterase AND c AND 1 AND inhibitor OR (esterase AND c1 AND inhibition)</i> ²	762	30208	127
#60	#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	13 532	229 141	980
#61	#13 AND #60	2 660	5 139	265
#62	#61 \$	1196	3 127	245 (trials)
#63	#62**	116	248	225 (od 2021 roku)
#64	#63^	115	216	-
Badania pierwotne dla komparatora – Firazyry (ikatybant) od 2012 roku				
#65	<i>Firazyry</i> ^{1, 3} <i>'firazyry'/exp OR firazyry</i> ²	1 411	3172	16
#66	<i>HOE-140 OR HOE140 OR HOE 140</i> ^{1, 3} <i>'hoe 140' OR hoe140 OR (hoe AND 140)</i> ²	2 027	2017	51
#67	<i>icatibant acetate OR icatibant</i> ^{1, 3} <i>icatibant AND acetate OR icatibant</i> ²	1 411	3263	105

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Zapytan ie	Słowa kluczowe / deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane 3# [all text]
#68	<i>JE 049 OR JE049 compound OR JE-049^{1, 3} je AND 049 OR (je049 AND compound) OR 'je 049'²</i>	1 414	85	1009
#69	<i>D-Arg(Hyp(3)-Thi(5)-D-Tic(7)-Oic(8))BK¹ 'd arg' AND hyp AND 3 AND -thi AND 5 AND 'd tic' AND 7 AND -oic AND 8 AND bk² (D Arg Hyp 3 Thi 5 D Tic 7 Oic 8 BK)³</i>	14	62	0
#70	<i>WIN 65365 OR WIN-65365^{1, 3} win AND 65365 OR 'win 65365'²</i>	1 411	2	0
#71	<i>Hoechst-140 OR Hoechst 140^{1, 3} 'hoechst 140' OR (hoechst AND 140)²</i>	1 413	900	11
#72	#65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #72	2 032	4165	1132
#73	#13 AND #72	375	1220	117
#74	#73\$	283	949	115 (trials)
#75	#74**	41	78	66 (od 2012 roku)
#76	#75^	40	65	-

\$ od 2012 roku; w przypadku Embase: Records added to Embase (including end date): od 01/01/2012 to 13/08/2021; w przypadku Cochrane – added to Cochrane od 01/01/2012 to 13/08/2021;

* zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Clinical trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational trial, Case Reports; baza Embase = Humans, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = trials;

^ publikacje w językach English, Polish;

& zastosowane filtry dla opracowań wtórnych: baza PubMed = Humans, Review, Systematic review, Meta-analysis; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/lim NOT [medline]/lim, baza Cochrane = Cochrane Reviews;

**zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Clinical trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational trial; baza Embase = Humans, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim, publication type: Article, Article in press, Data papers, Letter, Note, Short survey; baza Cochrane = trials

#Word variations have been searched.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano opracowania wtórne (badania wtórne) i badania pierwotne, dotyczące efektów klinicznych (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) konestatu alfa i komparatorów w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, które zostały włączone do niniejszej analizy. Odnaleziono również badania RCT jak i o niższej wiarygodności dla zdefiniowanych w ramach niniejszej analizy komparatorów.

14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (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 67. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu konestatu alfa w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (data ostatniego wyszukiwania: 23.09.2020).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania (badania) wtórne			
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>Ruconest</i>	0
	#2	"conestat alfa"	6
Centre for Reviews and Dissemination (CRD) https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/	#1	<i>Ruconest</i>	2
	#2	<i>conestat alfa</i>	2
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>Ruconest</i>	58
	#2	"conestat alfa"	70
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>Ruconest</i>	18
	#2	"conestat alfa"	0
Health Canada (HC)	#1	<i>Ruconest</i>	0
	#2	<i>conestat alfa</i>	0
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>Ruconest</i>	0
	#2	<i>conestat alfa</i>	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>Ruconest</i>	0
	#2	<i>conestat</i>	0
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>Ruconest</i>	0
	#2	<i>Conestat alfa</i>	0
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>Ruconest</i>	0
	#2	<i>Conestat alfa</i>	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>Conestat alfa</i>	1
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>Ruconest</i>	0
	#2	<i>Conestat alfa</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>Ruconest</i>	0
	#2	<i>conestat</i>	0
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB)	#1	<i>Ruconest</i>	0
	#2	<i>conestat</i>	0
	#3	<i>konestat</i>	0
	#4	<i>Rekombinowany ludzki</i>	2
Badanie pierwotne			
https://clinicaltrials.gov/	#1	Condition or disease: <i>Angioedema OR HEA</i> Other terms: <i>Ruconest OR</i>	43

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



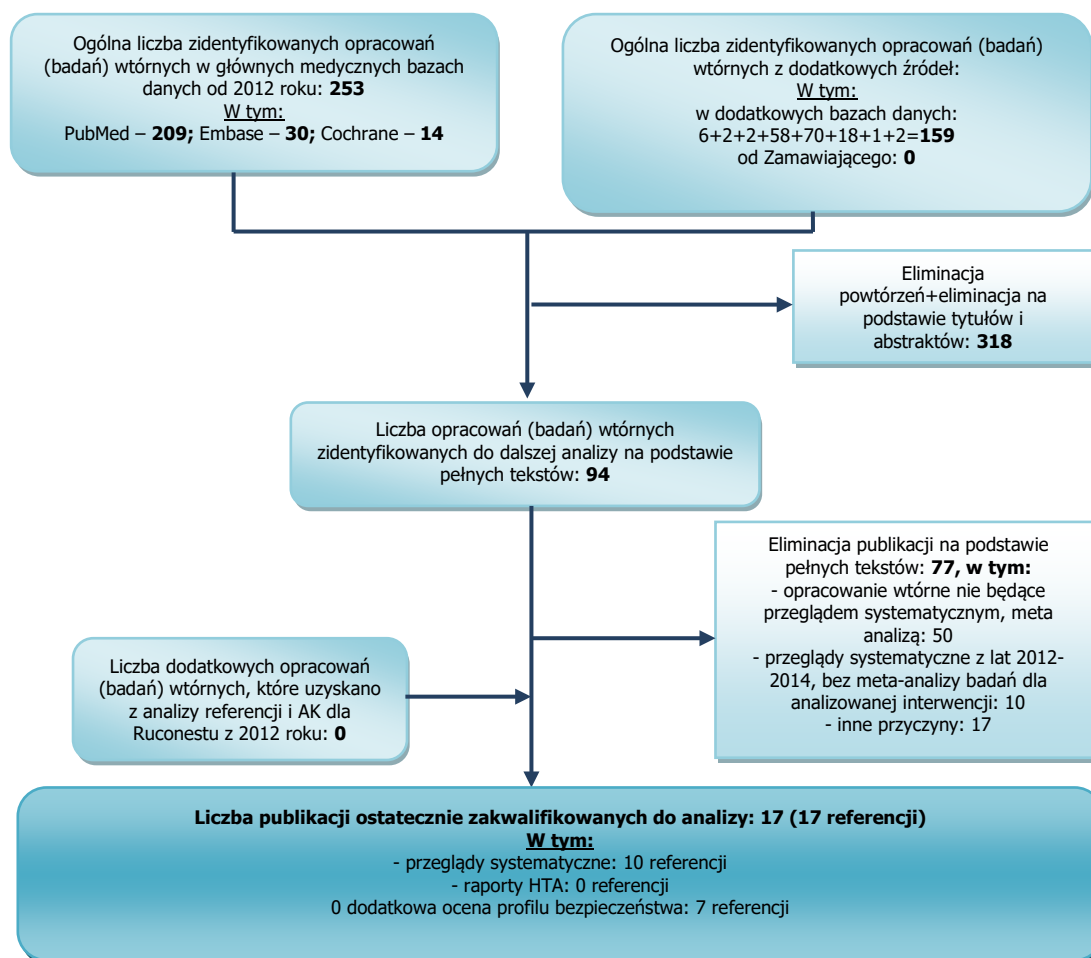
Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
		<i>Complement C1 Inhibitor Proteins OR Recombinant human C1-inhibitor OR Conestat alfa</i>	
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	#1	<i>Ruconest</i>	5
	#2	<i>Conestat alfa</i>	4
	#3	<i>Recombinant human C1 inhibitor</i>	7
	#4	<i>rhC1INH</i>	6
Trip Database	#1	<i>Ruconest OR "Recombinant human C1 inhibitor" OR Conestat alfa OR rhC1INH</i>	58
HAE International; https://haei.org/gc2020/	#1	<i>Ruconest</i>	0
	#2	<i>conestat</i>	0
World Allergy Association; https://www.worldallergy.org/	#1	<i>Ruconest</i>	7
	#2	<i>conestat</i>	2

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono pierwotne badania kliniczne i opracowania wtórne kwalifikujące się do uwzględnienia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilka tysięcy publikacji (w tym 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 dla konestatu alfa

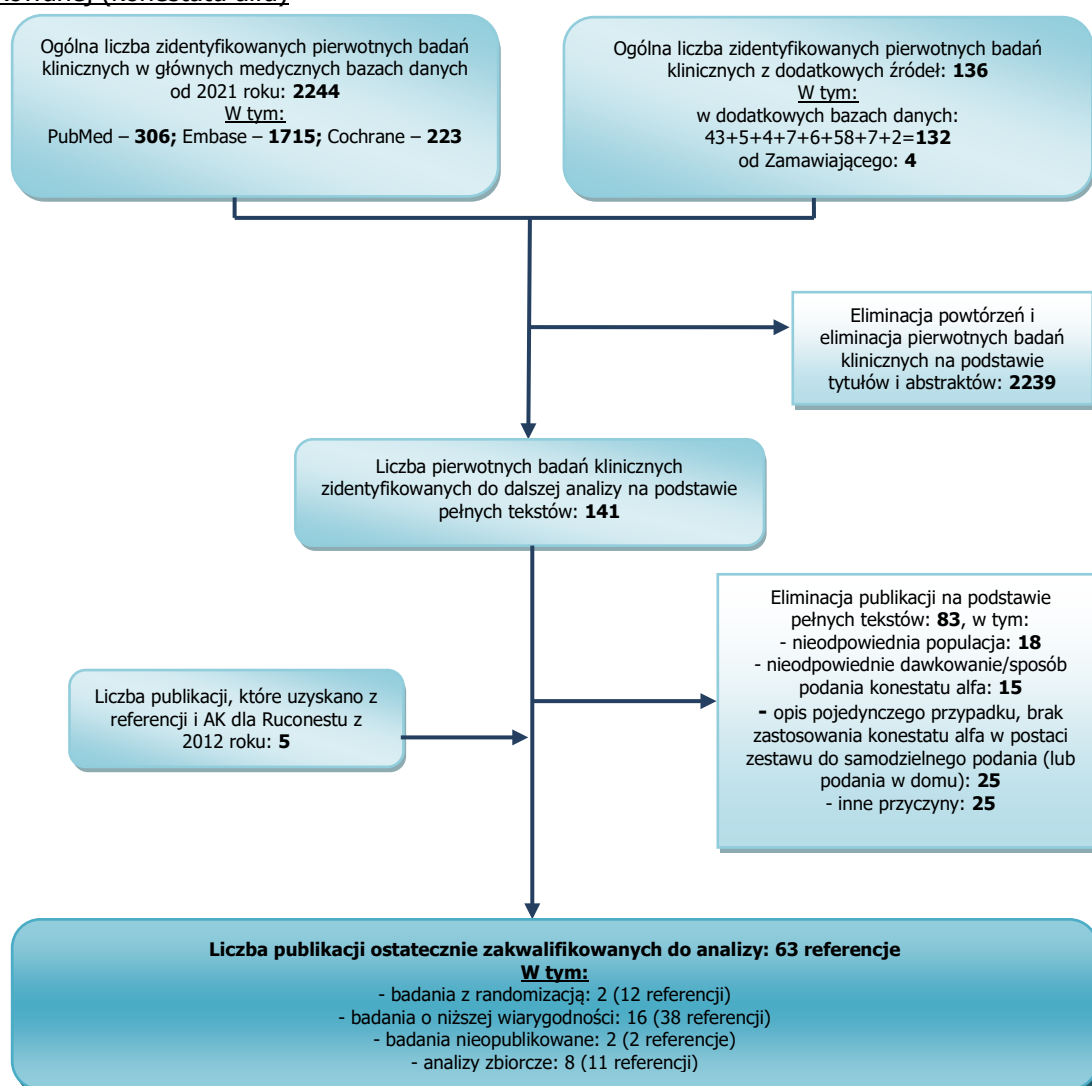


Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (wywołanego niedoborem inhibitora C1 esteraazy).

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 16 opracowań (badań) wtórnych:

- 10 przeglądów systematycznych bez meta-analizy [116], [117], [118], [119], [121], [120], [122], [123], [124], [125];
- 7 opracowań zakwalifikowanych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa konestatu alfa: ChPL Ruconest® (2100 j, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) [109], streszczenie EPAR [110], raport EPAR dotyczący populacji pediatrycznej [111], raport dotyczący rozszerzenia wskazania na formę produktu leczniczego umożliwiającą samodzielne podanie [112], podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Ruconest® [113], ulotkę dla pacjentów zatwierdzoną przez FDA dla Ruconest® (2 100 j, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) [114]; zestawienie raportów dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych do Lareb oraz WHO [115].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dla technologii wnioskowanej (konestatu alfa)



Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego spowodowanego niedoborem inhibitora C1 esterazy.

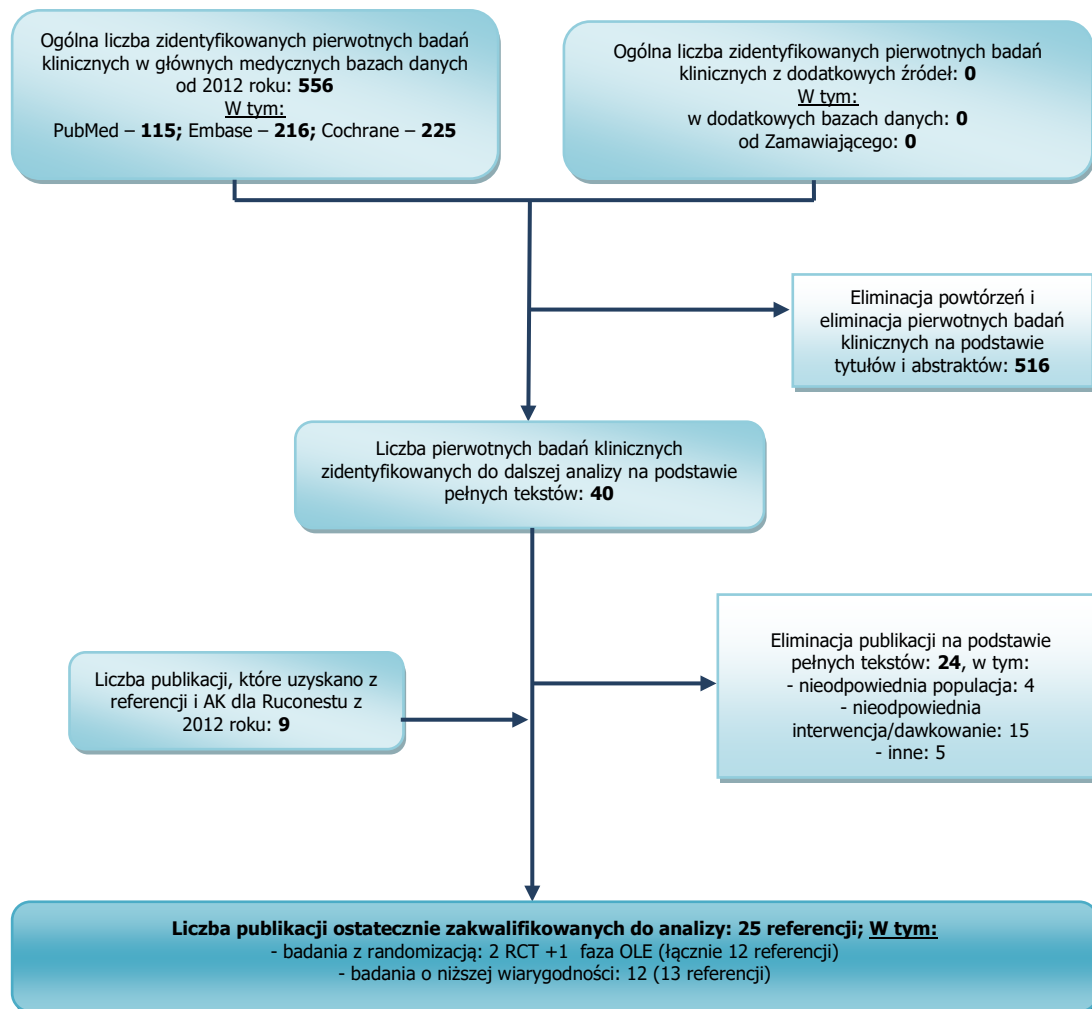
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 20 pierwotnych badań klinicznych i 8 analiz zbiorczych:

- 2 badania randomizowane (RCT) dotyczące porównania konestatu alfa (podawanego przez personel medyczny) z placebo: badania o akronimach C1 1205-01 [4] i C1 1310 [5]-[12];
- 16 badań o niższej wiarygodności dla konestatu alfa, w tym:
 - 1 badanie dotyczące użyteczności konestatu alfa (w postaci proszku i rozpuszczalnika – zestawu do samodzielnego podawania), w populacji ochotników: Fuchs 2015 (CSR) [13];

- 6 badań obserwacyjnych, w których konestat alfa podawano w warunkach domowych/samodzielnie: Farkas 2015-2018/Veszeli 2017 [14]-[16], Andradi i wsp. 2020/2019 [17]-[18], Manson i wsp. 2014 [19], Farkas i wsp. 2014 [20]-[21], Dang i wsp. 2019 [22], Grivcheva-Panovska i wsp. 2020 [23]-[24];
- 1 badanie eksperymentalne, jednoramienne dotyczące podawania konestatu alfa (przez personel medyczny) w populacji pediatrycznej: Reshef i wsp. 2019 [25]-[30];
- 8 badań w których konestat alfa podawał personel medyczny lub brak było danych o osobie podającej lek: kontynuację/fazę otwartą (OLE) badania o akronimie C1 1205-01 [32], [2], kontynuację/fazę otwartą (OLE) badania o akronimie C1 -1310 [33]-[36], Relan i wsp. 2009 [37]/Baboeram i wsp. 2010 [38], Rejestr europejski dla konestatu alfa - Valerieva i wsp. [39], [40]/Hakl i wsp. 2017-2019, [41]-[45], Rejestr czeski - Hakl i wsp., 2017 [46], Zanichelli i wsp., 2015 [47], Bernstein i wsp., 2019 [48], Bernstein i wsp. [49]/Moldovan i wsp. 2018, [50];
- 2 badania nieopublikowane: [107], [108];
- 8 analiz zbiorczych dedykowanych konestatowi alfa (opisanych w rozdziale poświęconym opracowaniom wtórnym): Suez i wsp., 2012 [126], Riedl i wsp., 2017 [127]/ 2015[128], Baker i wsp., 2018 [129]/ 2017[130], Reshef i wsp., 2012 [131], Riedl i wsp., 2014 [132], Bernstein i wsp., 2017 [133]/ Li i wsp., 2014 [134], Hofman i wsp., 2014 [135], Baker i wsp., 2017 [136].

Nie zidentyfikowano badań zarówno RCT jak i o niższej wiarygodności dotyczących porównania konestatu alfa z komparatorami (koncentratem inhibitora C1 esterazy i ikatybantem). Odnaleziono jednak 2 pierwotne badania z randomizacją (C1 1205-01 [32]-[4] i C1 1310 [5]-[12]) dotyczące zastosowania konestatu alfa w porównaniu z placebo w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. W związku z powyższym placebo jest jedynym potencjalnym, wspólnym komparatorem, który można zastosować w przypadku potencjalnych porównań pośrednich konestatu alfa z koncentratem ludzkiego inhibitora C1 esterazy i ikatybantem.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dla koncentratu inhibitora C1 esterazy - umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego lub pośredniego z konestatem alfa, jak i badań o niższej wiarygodności



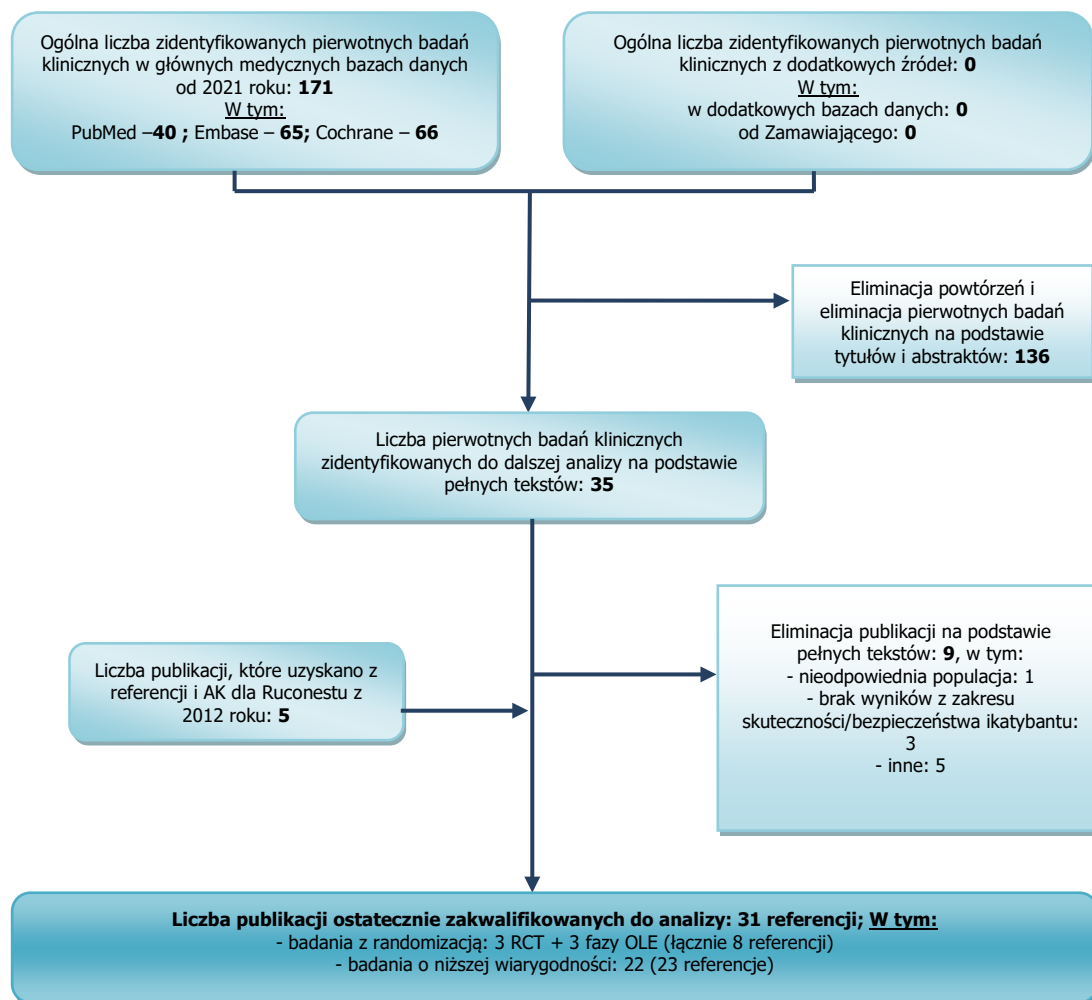
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Berinert® (koncentrat inhibitora C1 esterazy) stosowanego w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego spowodowanego 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. Zidentyfikowano 14 pierwotnych badań klinicznych:

- 2 badania RCT dotyczące porównania koncentratu inhibitora C1 esterazy z placebo: badania o akronimach I.M.P.A.C.T.1 [51]-[53], [60] i Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]-[55];
- 13 badań o niższej wiarygodności: fazę OLE I.M.P.A.C.T.2 [53], [56]-[62], Squeglia i wsp., 2016 [63]/ Spanò i wsp., 2018 [64], Dempster, 2018 [65], Demir i wsp. 2019 [66], Federici i wsp., 2018 [67], Zanichelli i wsp., 2015 [68], Petraroli i wsp., 2015 [69], badanie o akronimie SABHA

Zachinelli i wsp., 2018) [70], Fox i wsp. 2017 [71], Busse i wsp., 2017 [72], Farkas i wsp., 2016 [73], Farkas i wsp., 2013 [74], Kreuz i wsp., 2021 [75].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dla ikatybantu - umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego lub pośredniego z konestatem alfa, jak i badań o niższej wiarygodności



Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Firazy® (ikatybantu) stosowanego w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego spowodowanego 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. Zidentyfikowano 25 pierwotnych badań klinicznych:

- 2 badania RCT, w których oceniano efektywność kliniczną ikatybantu z placebo: badania o akronimach akronimie FAST-1 [76]-[78] i FAST-3 [79]-[80];
- 1 badanie RCT porównujące zastosowanie ikatybantu względem kwasu traneksamowego o akronimie FAST-2 [76]-[78] (opisane w rozdziale dot. badań o niższej wiarygodności z uwagi na

porównanie z komparatorem, który nie mógł być wykorzystany do analizy możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z konstatem alfa);

- 25 badań o niższej wiarygodności: OLE badania FAST-1 [81], [76], OLE badania FAST-2 [82], [76], OLE badania FAST-3 [83], [79], [80]; Farkas i wsp. 2012 [84], Bork i wsp. 2007 [85], Maurer i wsp. 2013/2014 [86]-[87], Aberer i wsp. 2014 [88], Boccon-Gibod i wsp. 2012 [89], Campos i wsp. 2014 [90], Krause i wsp. 2010 [91], Maurer i wsp., 2019 [92], Zanichelli i wsp., 2017 [93], Fernandez de Rojas i wsp., 2015 [95], Caballero i wsp., 2018 [96], Aberer i wsp., 2017 [97], Longhurst i wsp., 2015 [98], Longhurst i wsp., 2016 [99], Longhurst i wsp., 2018 [100], Toubi i wsp., 2018 [101], Otani i wsp., 2017 [102], Farkas i wsp., 2017 [103], Longhurst i wsp., 2017 [94], Hide i wsp., 2020 [104], Honda i wsp., 2021 [105], Bygum i wsp., 2019 [106].

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1, względem wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych – koncentratu inhibitora C1 esterazy oraz ikatybantu).

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

Tabela 68. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) oraz komparatorów w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Opracowania wtórne - wykluczone	
Przegląd systematyczny (zgodnie z deklaracją autorów) z porówniem pośrednim – opublikowany jedynie w postaci abstraktów z 2012 roku, brak danych na temat metodyki przeprowadzenia samego przeszkucia jak i metodyki przeprowadzonych obliczeń	Helbert i wsp. 2012 [137]
W uwzględnionych w przeglądzie opisach przypadków pacjentów stosujących konestat alfa, lek ten podawany był głównie w ramach przedzabiegowej i pozabiegowej profilaktyki obrzęku, a nie w ramach terapii ostrego ataku obrzęku	Tanaka i wsp. 2020 [138]
Opracowanie wtórne opublikowane w postaci abstraktu, brak danych na temat systematycznego przeszkucia baz danych	Craig i wsp. 2012 [139]
Przegląd systematyczny dotyczący nieodpowiedniej populacji - jedynie obrzęku naczynioruchowego wywołanego inhibitorami konwertazy angiotensyny lub obrzęku z prawidłowym poziomem C1-INH	Riha i wsp. 2017 [140], Lawlor i wp. 2018 [141], Cai i wsp. 2020 [211]
Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym, meta-analizą; w przedstawionych dodatkowo opisach pojedynczych przypadków nie stosowano analizowanej interwencji (konestatu alfa)	Busse i wsp. 2020 [142], Piras i wsp. 2019 [143], Iahn-Aun i wsp. 2017 [144], Pepe i wsp. 2012 [145], Moellman i wsp. 2012 [146], Zanette i wsp. 2015 [147], Azzam i wsp. 2015 [148]
Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym, meta-analizą	Li i wsp. 2019 [149], Longhurst i wsp. 2019 [150], Bailey i wsp. 2019 [151], Sabharwal i wsp. 2015 [152], Davis-Lorton 2015 [153], Katelaris 2017 [154], Perego i wsp. 2019 [155], Bork 2016 [156], Valerieva i wsp. 2018 [157], Craig i wsp. 2018 [158], Barmetter i wsp. 2019 [159], Jose i wsp. 2016 [160], Chen i wsp. 2017 [161], Farkas 2018 [162], Johnson i wsp. 2018 [163], Guo i wsp. 2016 [164], Mynatt Bailey i wsp. 2016 [165], Cicardi i wsp. 2016 [166], Zeeleder i wsp. 2016 [167], Wu i wsp. 2016 [168], Longhurst i wsp. 2015 [169], Zanichelli i wsp. 2015 [170], Moldovan i wsp. 2015 [171], Bernstein i wsp. 2015 [172], MacGinnitie 2014 [173], Lewis 2013 [174], Bernstein 2013

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
	[175], Hemperly i wsp. 2013 [176], Zanichelli i wp. 2013 [177], Rizk i wsp. 2013 [178], Busse i wsp. 2013 [179], Bork i wsp. 2013 [180], Castelli i wsp. 2013 [181], Cicardi i wsp. 2013 [182], Gower 2013 [183], Hsu i wsp. 2012 [184], Bork i wsp. 2012 [185], Aberer 2012 [186], Maurer i wsp. 2013 [187], Georgy i wsp. 2012 [188], Nzeako i wsp. 2012 [189], Longhurst i wsp. 2012 [190], Cicardi i wsp. 2012 [191]
W przeglądzie systematycznym/meta-analizie nie uwzględniono badań dla analizowanej interwencji (konestatu alfa)	Banerji i wsp. 2016 [192], Crowther i wsp. 2014 [193], Waldorff i wsp. 2014 [194], Banerji i wsp. 2013 [195], Bork i wsp. 2013 [196], Cole i wsp. 2013 [197], Gower i wsp. 2012 [198], Cho i wsp. 2018 [199], Brooks i wsp. 2020 [210], Bork i wsp. 2021 [212], Rosi-Schumacher i wsp. 2021 [213]
Przeglądy systematyczne od 2012-2014 roku, bez meta-analizy badań dla analizowanej interwencji, bez porównania pośredniego analizowanej interwencji z komparatorami	Bhardwaj i wsp. 2014 [200], Altman i wsp. 2014 [201], Xu i wsp. 2013 [202], Kawalec i wsp. 2013 [203], Plosker i wsp. 2012 [204], Buyantseva i wsp. 2012 [205], Bernstein i wsp. 2012 [206], Wahn i wsp. 2012 [207], Caballero i wsp. 2012 [208], Craig i wsp. 2012 [209]
Badania wykluczone dla konestatu alfa (Ruconest®)	
Nieodpowiednia populacja – pacjenci z HAE, asymptomatyczni, stosowanie analizowanej interwencji nie w czasie ataku	Van Doorn i wsp. 2005 [214], Nuijens i wsp. 2005 [215]
Nieodpowiednie dawkowanie konestatu alfa – analizowana interwencja stosowana w dawce 100 U/kg	Nuijens i wsp. 2007 [216], Choi i wsp. 2007 [217], Porębski i wsp. 2005 [218], NCT00261053 [219]
Badanie RCT o akronimie 1304-01 - nieodpowiednie dawkowanie konestatu alfa – analizowana interwencja stosowana w dawce 100 U/kg	NCT00262301 [220], 2005-000206-31 [221], 2004-004282-15 [222]
Faza przedłużona (OLE) badania o akronimie 1304-01 – nieodpowiednie dawkowanie konestatu alfa – stała dawka 2100 j. niezależnie od masy ciała; w przypadku niepowodzenia możliwość zastosowania do dwóch kolejnych dawek (do maksymalnie 6300 j.); bazując na średniej masie ciała zrekrutowanych pacjentów (73 kg), średnio w ramach pierwszej dawki otrzymywali oni o 1550 j konestatu alfa mniej, niż wynikało by to z dawki odpowiedniej do masy ciała; uwzględniając zakres masy ciała pacjentów (od 44 do 120 kg) można założyć że zdecydowana większość pacjentów otrzymywała za niskie dawki analizowanej interwencji	Moldovan i wsp. 2012 [223]
Obserwacyjne - brak wyników z zakresu skuteczności dla konestatu alfa, C1-INH oraz ikatybantu	Piotrowicz-Wójcik i wsp. 2020 [224]
Analiza zbiorcza wyników z kilku badań dla konestatu, w których stosowano różne dawki analizowanej interwencji; brak wyodrębnienia danych dla zalecanej dawki 50 U/kg (4200 j >84 kg)	Hack i wsp. 2012 [225], Hack i wsp. 2012 [226]
Konestat alfa stosowany podskórnie a nie dożylnie, w kryteriach włączenia brak danych o diagnozie dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego	Van den Elzen i wsp. 2016 [227], Knulst i wsp. 2016 [228]
Szcątkowy wynik z zakresu skuteczności, stosowana nieodpowiednia dawka konestatu alfa (150 IU/ml tygodniowo), która wskazuje dodatkowo, że pacjenci mogli być leczeni analizowaną interwencją w ramach profilaktyki a nie leczenia ostrych ataków obrzęku naczyń ruchowego	Murdjeva i wsp. 2014 [229]
Ocena trzeciorzędowych, mało istotnych punktów końcowych, brak danych na temat zastosowanej dawki konestatu alfa i dokładnych informacji na temat metodyki badania	Cross i wsp. 2016 [230]

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Abstrakt do badań dedykowanych zastosowaniu konestatu alfa u młodych pacjentów; zakres stosowanych dawek 25-100 j/kg, brak wyodrębnienia wyników dla zalecanej dawki 50 j/kg	Toubi i wsp. 2012 [231]
Badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia do AK ze względu na nieodpowiednie wskazanie, konestat alfa stosowany w profilaktyce ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego	Riedl i wsp. 2017 [232], Reshef i wsp. 2017 [233], Riedl i wsp. 2017 [234], Yang i wsp. 2017 [235], Rashef i wsp. 2017 [236], Rashef i wsp. 2012 [237]
Badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia do AK ze względu na nieodpowiednie wskazanie, konestat alfa stosowany w krótkoterminowej profilaktyce ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego	Valerieva i wsp. 2019 [238], Valerieva i wsp. 2018 [239], Zanichelli i wsp. 2018 [240]
Nieodpowiedni sposób podania konestatu alfa - podanie domięśniowe, a nie dożylnie	Valerieva i wsp. 2018 [241], Staevska i wsp. 2018 [242]
Porównanie analizowanej interwencji i komparatorów, ale tylko pod względem biochemicznym – ocena nieodpowiednich punktów końcowych, brak danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa	Feuussner i wsp. 2014 [243], Feuussner i wsp. 2012 [244]
Brak danych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa konestatu alfa	Halk i wsp. 2017 [245]
Badanie skupiające się jedynie na farmakokinetyce konestatu alfa, w populacji pacjentów zdrowych i z HAE	Farrell i wsp. 2013 [246]
Nieodpowiednie wskazanie - opis pojedynczego przypadku, konestat stosowany w ramach profilaktyki ataków	Farkas i wsp. 2015 [247]
Opis pojedynczego przypadku, leczonego konestatem alfa, ale brak danych czy podawany był z zastosowaniem zestawu (samodzielnie)	Dermendziev i wsp. 2017 [248]
Nieodpowiednia form publikacji – komentarz, brak wyników pierwotnych	Greve i wsp. 2017 [249]
Brak sprecyzowania czy zastosowany inhibitor był rekombinowany	Caires i wsp. 2019 [250], Kular i wsp. 2019 [251], Vostretsova i wsp. 2019 [252]
Brak wyodrębnienia wyników dla konestatu alfa	Wadiwalla i wsp. 2019 [253], Hakl i wsp. 2016 [254]
Brak wyników odnoszących się do zastosowania konestatu alfa, brak wyodrębnionych wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa dla komparatorów	Karadža-Lapić i wsp. 2019 [255], Calaforra-Méndez i wsp. 2018 [256], Javaud i wsp. 2019 [257], Steiner i wsp. 2016 [258]
Brak wyodrębnienia wyników dla konestatu alfa i komparatorów, część pacjentów miała inne typy obrzęku niż dziedziczny	Rosado-Quñones i wsp. 2019 [259]
Badania obserwacyjne – brak zastosowania analizowanej interwencji (konestatu alfa)	Yasar i wsp. 2019 [260], Yakushiji i wsp. 2018 [261], Hakl i wsp. 2016 [262], Rubinstein i wsp. 2014 [263], Aygören-Pürsün i wsp. 2014 [264], Anish i wsp. 2013 [265]
Badanie randomizowane, zastosowany ludzki CI-INH, ale w nieodpowiednim wskazaniu - w ramach profilaktyki a nie leczenia ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego	Aygören-Pürsün i wsp. 2019 [266], Craig i wsp. 2019 [267], Li i wsp. 2018 [268], Lumry i wsp. 2018 [269], Żuraw i wsp. 2015 [270], Lumry i wsp. 2019 [271]
Opis pojedynczego przypadku, brak zastosowania konestatu alfa w postaci zestawu do samodzielnego podania (lub podania w domu)	Oostergo i wsp. 2013 [272], Jamil i wsp. 2019 [273], Schuler i wsp. 2019 [274], Ando i wsp. 2019 [275], Jordal i wsp. 2019 [276], Tadros i wsp. 2019 [277], Otani i wsp. 2019 [278], Iwanami i wsp. 2019 [279], Saglam i wsp. 2017 [280], Venditto i wsp. 2016 [281], Peterson i wsp. 2016 [282], Loudin i wsp. 2016 [283], García-Menaya i wsp. 2016 [284], Muñoz Peralta i wsp. 2016 [285], Weller i wsp. 2016 [286], Abdel-Karim i wsp. 2014 [287], Sanuki i wsp. 2014 [288], Riguzzi i wsp. 2014 [289], Waldon i wsp. 2015 [290], Javaud i wsp. 2013 [291],

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
	O'Keefe i wsp. 2013 [292], Urdaz i wsp. 2019 [293], Valerieva i wsp. 2018 [294], Anderson i wsp. 2018 [295], Salih i wsp. 2021 [296]
Badania wykluczone dla koncentratu inhibitora C1 esterazy (Berinert®)	
Populacja mieszana, różne typy obrzęku naczynioruchowego, <50% z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, w tym część z HAE typu III, brak jednoznacznego wyodrębnienia wyników dla Berinertu czy firazyru z zakresu skuteczności w HEA typu I i II	Javaud i wsp. 2016 [297]
Obserwacyjne, Francja – nieodpowiednia populacja - 45% pacjentów miało HAE z prawidłowym poziomem C1-INH, pozostałych jedynie 55% pacjentów miało HAE typu I lub II, brak wyodrębnienia wyników w podgrupie pacjentów z HAE typu I i II	Javaud i wsp. 2015 [298]
Obserwacyjne, rejestr europejski i US NCT01108848 – Berinert podawany zarówno w leczeniu ostrych ataków jak i profilaktyki; mediana dawki stosowanej w ramach leczenia ostrych ataków HEA była znacznie niższa (10,8 j/kg) od zalecanej (20 j/kg)	Riedl i wsp. 2016 [299]
Publikacja pełnotekstowa do badania IMPACT1, ale ocena nieodpowiednich punktów końcowych tj farmakokinetyki i farmakodynamiki	Bernstein i wsp. 2010 [300]
Obserwacyjne, rejestr europejski i US NCT01108848 – blisko połowa infuzji Berinertu stosowana była w ramach profilaktyki ataków HAE, dodatkowo średnia dawka stosowana w ramach leczenia ostrych ataków HEA była znacznie niższa (16,4 j/kg) od zalecanej (20 j/kg)	Busse i wsp. 2015 [301]
Spośród 35 chorych niewielka liczba chorych leczonych Brinertem (N=5) i ikatybantem (N=2), u części chorych występowała dodatkowo mutacja w obrebie genu związanego z inhibitorem konwertazy angiotensyny	Piñero-Saavedra i wsp. 2016 [302]
Populacja pediatryczna, N=9, otwarte – dawkowanie berinertu niezgodne z zalecanym	Lumry i wsp. 2015 [303]
Rejestr IOS – dawkowanie Berinertu o ponad połowę niższe od zalecanego	Bygum i wsp. 2016 [304]
Nieodpowiednie dawkowanie Berinertu	Farkas i wsp. 2016 [305]
Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji	Farkas i wsp. 2016 [306]
Badanie ankietowe, Berinert, Firazyru – kwestionariusz dotyczący głównie wygody stosowania w 10 centrach, brak danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa, omówienie wygody stosowania bez rozdziału na dwa leki	Caballero i wsp. 2013 [307]
W badaniu zastosowano produkt Cinryze, a nie Berinert	Baker i wsp. 2013 [308], Riedl i wsp. 2012 [309], Lumry i wsp. 2013 [310]
Obserwacyjne, pd-C1-INH vs inne „nie pd-C1-INH”, w przypadku pdC1-INH brano pod uwagę Cinryze i Berinert – brak rozdzielania wyników pomiędzy tymi preparatami, ponadto ocena nieodpowiednich punktów końcowych – wpływu na współistniejące choroby autoimmunologiczne; brak danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa	Farkas i wsp. 2020 [311]
Badanie RCT o akronimie Passion, porównanie formy podania Berinertu dożylniej z podskórną, ale nieadekwatne wskazanie - w ramach profilaktyki (podanie leków w okresie bezobjawowym), dodatkowo ocena głównie farmakokinetyki	Martinez-Saguer i wsp. 2014 [312]
Ocena trzeciorzędowych, nieistotnych punktów końcowych, brak danych czy stosowanym produktem był Berinert	Ferrara i wsp. 2020 [313]
Nieodpowiednia forma podania leku, nieodpowiednia forma terapii – zastosowanie w ramach profilaktyki a nie leczenia ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego	Lumry i wsp. 2019 [314]
Wyniki dla osób leczonych Berinertem i Firazyrem podane łącznie, ocena trzeciorzędowych, nieistotnych punktów końcowych	Malbrán i wsp. 2017 [315]

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Brak jednoznacznych wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa odnoszących się do zastosowania pdC1-INH, ikatybantu w leczeniu ostrych atakach obrzęku naczynioruchowego	Gómez-Traseira i wsp. 2015 [316]
Nieodpowiednia interwencja – C1-INH stosowany w ramach profilaktyki a nie leczenia ostrego ataku HAE	Bernstein i wsp. 2020 [317], Levy i wsp. 2020 [318], Anderson i wsp. 2021 [320]
Nieodpowiednia populacja - pacjenci z HAE i prawidłowym poziomem C1-INH	Bork i wsp. 2020 [319]
Badania wykluczone dla ikatybantu (Firazyr®)	
Nieodpowiednia forma publikacji – abstrakt konferencyjny	Maurer i wsp. 2012 [321], Santucci i wsp. 2014 [322]
Ocena jedynie farmakokinetyki ikatybantu, nieodpowiednia populacja - zdrowi ochotnicy	Leach i wsp. 2015 [323]
Brak danych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa ikatybantu	Caballero i wsp. 2016 [324]
Brak oceny skuteczności i bezpieczeństwa ikatybantu czy pdC1-INH (Berinertu)	Zanichelli i wsp. 2018 [325], Zanichelli i wsp. 2013 [326]
C1-INH, ikatybant stosowało po <5 pacjentów	Coovadia i wsp. 2018 [327]
Pełnotekstowa postać artykułu dostępna jedynie w języku portugalskim	Viegas i wsp. 2012 [328]
Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji	Harsha i wsp. 2012 [329]

14.3. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) oraz charakterystyki komparatorów - koncentratu inhibitora C1 esterazy (Berinert®) oraz ikatybantu (Firazyr®) zostały szczegółowo przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [340].

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 DLA KONESTATU ALFA

Tabela 69. Charakterystyka badań dla konestatu alfa uwzględnionych w analizie klinicznej.

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 randomizowane						
Badanie o akronimie C1 1205-01 [4]	RCT, II fazy, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe (26 ośrodków w Stanach Zjednoczonych oraz 4 ośrodki w Kanadzie; „North American study”), w układzie równoległym, typu IIA⁺, superiority. Czas badania: 2005–2009. Sponsor: Pharming Technologies B.V. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esteraazy. <u>Liczebność grup:</u> Liczebność grup: <i>populacja mITT: N=38</i> <u>Grupa badana I:</u> konestat alfa 50 j./kg N=12; <u>Grupa badana II:</u> konestat alfa 100 j./kg N=13 <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (sól fizjologiczna) N=13. Roztwory leków i placebo podawano dożylnie, przez kaniulę za pomocą skalibrowanej pompy infuzyjnej. Schemat podania: jednorazowa dawka w	<u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego. <u>Okres obserwacji:</u> 48 godzin dla skuteczności, 90 ± 7 dni dla bezpieczeństwa.	Nie utracono żadnego pacjenta z okresu obserwacji [lost to follow up]. W grupie badanej I 2/12 (16,7%) pacjentów nie ukończyło badania – 1 wycofał zgodę na udział w badaniu a 1 z innych przyczyn. W grupie badanej II 1/13 (7,7%) pacjentów nie ukończyło badania z powodu innych	- 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 klinicznie i laboratoryjnie dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, poziom inhibitora C1 esteraazy 50% poniżej normy, brak stwierdzenia obrzęku naczynioruchowego wywołanego inhibitorami konwertazy angiotensyny, - w przypadku kobiet: negatywny wynik testu ciążowego, nieplanowanie ciąży, stosowanie antykoncepcji, - wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu, <u>W celu randomizacji do badania pacjent musiał spełniać wszystkie poniższe kryteria.</u> Randomizacja: - kryteria włączenia były nadal spełnione; - dowody na zaostrzenie lub rozwój ataku obrzęku naczynioruchowego w obrębie brzucha i/lub twarzy i jamy ustnej i gardła i/lub naczynioruchowy krtani i/lub układu moczowo-płciowego i/lub obwodowego. (Obwodowy obrzęk naczynioruchowy

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie skończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	pełnotekstowych, danych z Raportu dostarczonego przez Zamawiającego oraz danych z rejestru badań klinicznych. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: niskie.	przypadku ostrego ataku obrzęku. W czasie badania pacjenci mogli kontynuować wszystkie terapie związane z HAE, które stosowali w momencie rozpoczęcia badania. Dozwolone było przyjmowanie acetaminofenu jako leku przeciwbólowego. Do niedozwolonych terapii należały: - leczenie napadu lekami narkotycznymi lub innymi lekami (w tym przeciwwymiotnymi, przeciwskurczowymi, środkami wspomagającymi, takimi jak tlen); - leczenie antykoagulantami (np. heparyną lub warfaryną) w ciągu 14 dni poprzedzających leczenie konestatem alfa; - leczenie koncentratami pdC1INH lub jakimikolwiek lekami pochodzącymi z krwi lub osocza (np. świeże lub mrożone osocze) w ciągu 7 dni przed leczeniem konestatem alfa; - leczenie innymi badanymi produktami do czasu ostatniej wizyty kontrolnej pacjenta.		przyczyn. W grupie kontrolnej 3/13 (23,1%) pacjentów nie ukończyło badania z innych przyczyn.		dodano jako kryteria włączenia w poprawce do protokołu nr. 5, 01 listopada 2006). Pacjenci musieli powiadomić i omówić objawy z Badaczem przed udaniem się do centrum, w którym przeprowadzano badanie), - wystąpienie objawów w ciągu 5 godzin przed oceną kwalifikowalności przez lekarza, - wynik VAS pacjenta dla ogólnego nasilenia objawów obrzęku naczynioruchowego dla co najmniej 1 z wymienionych lokalizacji, wynoszący co najmniej 50 mm w czasie oceny (czas -1 godziny) w skali, gdzie 0 mm oznaczało „brak jakichkolwiek objawów”, a 100 mm oznaczało skrajne wysokie nasilenie”. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - przebyte reakcje alergiczne na produkty pochodzące od królików, - przebyte ostre reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na produkty lecznicze, białka i/lub pokarm, - reakcje alergiczne na koncentraty inhibitora C1 esteraazy 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

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
						w ciągu ostatniego miesiąca, - osoby o odbiegających od normy wynikach badań krwi (hematologicznych, biochemicznych) 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. <u>Kryteria wykluczenia podczas randomizacji:</u> - wszelkie zmiany od czasu badań przesiewowych, które wykluczałyby pacjentów na podstawie kryteriów wykluczenia z badań przesiewowych, - pacjenci u których wystąpił lub rozwijał się atak zagrażający życiu (napad wymagający natychmiastowych procedur awaryjnych w celu zapobieżenia śmierci, obrażeniom związanym z hipokseją lub innym niekorzystnym skutkom), - stosowanie jednocześnie niedozwolonych leków. <u>Po randomizacji:</u> - regresja objawów obrzęku naczynioruchowego z punktacją VAS w czasie 0 godzin; bezpośrednio przed podaniem badanego leku: zmniejszenie o 20 mm lub więcej (początek ulgi) w skali VAS (w czasie 0 godzin) dla ogólnego nasilenia objawów obrzęku naczynioruchowego w porównaniu z wynikiem VAS w czasie 1 godziny; - silne dowody na to, że objawy nie były

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - 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
						związane z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. W przypadku silnych dowodów, że objawy nie były związane z HAE lub w przypadku ustąpienia objawów obrzęku naczynioruchowego po randomizacji, ale tuż przed planowanym podaniem badanego leku nie podawano ocenianych interwencji. Tacy pacjenci, którzy nie otrzymali badanego leku, nie byli brani pod uwagę w analizach Intention-to-Treat (ITT).
Badanie o akronimie C1 1310 [5]-[12]	RCT, III fazy, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, typu IIA⁺, <i>superiority</i>. Czas trwania badania: 2011–2012. Sponsor: Pharming Technologies B.V. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowych, abstraktów konferencyjnych oraz danych z rejestrów badań	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esteraazy. <u>Liczebność grup:</u> <i>populacja ITT: N=75 (ocena skuteczności), populacja mITT: N=74 (ocena bezpieczeństwa)</i> <u>Grupa badana:</u> konestat alfa 50 j./kg <84 kg lub 4200 j u chorych >84 kg, N=44 <u>Grupa kontrolna:</u> Placebo, N=31. Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku. Dozwolone było stosowanie	<u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego. <u>Okres obserwacji:</u> 24 godziny dla skuteczności, 72 godziny i 97 dni dla bezpieczeństwa.	Brak danych na temat pacjentów utraconych z okresu obserwacji. Badanie ukończyło 42/44 (95,5%) pacjentów z grupy badanej i 31/31 (100%) z grupy kontrolnej.	- czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku na wizualnej skali analogowej i 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, <u>- profil bezpieczeństwa.</u>	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 13 lat (≥ 18 lat w przypadku chorych spoza USA i Kanady), - zdiagnozowany dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, poziom inhibitora C1 esteraazy 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, krtaniowy, 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,

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
	klinicznych. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: niskie.	leków ratunkowych (kojejnej dawki konestatu alfa) jeżeli w ciągu 4 godzin od podania przypisanej terapii u pacjenta nie rozpoczęło się ustępowanie objawów ataku i występowały istotne dolegliwości bólowe, , dyskonfort lub niesprawność. W dowolnym momencie za zgodą badacza pacjenci mogli otrzymać inne leki ratunkowe, np. w tym natagonistów receptora dla bradykininy, inhibitory kalikreiny, i otrzymywany z osocza inhibitor C1 esterazy. Leki ratunkowe mogły być ponadto stosowane u pacjentów, u których wystąpił atak zagrażający życiu lub objawy gardłowo-krtaniowe.				- potwierdzenie lub podejrzenie uzależnienia od leku, alkoholu, - stosowanie innego badanego leku w ciągu ostatnich 30 dni, - pacjenci z nabytym obrzękiem naczyń ruchowym, - wystąpienie objawów zagrażających życiu.
Badania o niższej wiarygodności						
Fuchs 2015 (CSR) [13]	Otwarte, jednoośrodkowe (1 ośrodek w Niemczech), jednoramienne badanie prospektywne, podtyp IVB[^]. Czas trwania badania – okres zbierania danych: - faza pilotażowa: 10-12 listopada 2015;	Ochotnicy, którzy wcześniej nie stosowali konestatu alfa w zestawie do samodzielnego podawania (brak danych czy byli to chorzy na HAE). Liczebność grupy: <i>Faza pilotażowa: N=6;</i> <i>Faza główna: N=21.</i> Schemat podania: Konestat alfa (fiolki 2100 j) – proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji (zestaw do	<u>Okres leczenia:</u> jednorazowe podanie. <u>Okres obserwacji:</u> Pacjenci obserwowani byli od momentu przeczytania instrukcji do momentu zakończenia podania analizowanej interwencji.	Brak.	- ocena użyteczności zestawu do samodzielnego podawania; - ocena czytelności instrukcji dołączonej do zestawu do samodzielnego podawania; - ocena poprawności podania analizowanej interwencji (w tym błędów popełnionych podczas podawania, czas przygotowania i podania	<u>Kryteria włączenia:</u> - ochotnicy losowo wybrani z puli uczestników PAIN-Consult w następujący sposób: -- minimum 6 ochotników (4 osoby dorosłe i 2 nastolatków w wieku 14-18 lat) do fazy pilotażowej; -- minimum 20 ochotników (15 dorosłych i 5 nastolatków w wieku 14-19 lat) do fazy głównej badania; - ochotnicy rekrutowani z Niemiec (osoby mówiące po niemiecku). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - kobiety w ciąży lub karmiące piersią;

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - 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
	- główna faza: 8-12 grudnia 2015. Sponsor: Pharming Group NV. Badanie nieopublikowane, opisane na podstawie Raportu z badania dostarczonego przez Zamawiającego. Ocena w skali NICE: 5 punktów.	samodzielnego podawania) stosowany w dawce uzależnionej od masy ciała. Pacjenci podawali lek samodzielnie, po zapoznaniu się z instrukcją, do manekina imitującego rękę z żyłą (w czasie tych czynności obserwowani byli przez personel).			leku); - ocena odczuć/opinii pacjentów związanych z samodzielnym podaniem leku.	- osoby z doświadczeniem medycznym lub które wcześniej sporządzały roztwory do iniekcji; - osoby, które w ciągu wcześniejszych 6 miesięcy uczestniczyły w badaniu użyteczności/czytelności.
Farkas 2015-2018/Veszeli 2017 [14]-[16]	Badanie obserwacyjne, jednoramienne (brak danych na temat liczby ośrodków), podtyp IVC[^]. Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane, opisane na podstawie	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy. <u>Grupa badana:</u> konestat alfa dawka 2100 j na atak (brak danych czy była to średnia dawka i czy dawkowanie przeliczano na kg masy ciała pacjentów) <u>podawany w domu</u>, N=7.	<u>Okres leczenia:</u> jednorazowe podanie w przypadku ataku. <u>Okres obserwacji:</u> Brak dokładnych danych; prawdopodobnie do ustąpienia objawów obrzęku.	Brak.	- czas do podania konestatu alfa, - czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku; - czas do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku; - satysfakcja z leczenia; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy leczeni w domu konestatem alfa w przypadku ostrych napadów [15], [16] (w ref [14] uwzględniono również chorych leczonych w czasie występowania rumienia brzoznego lub przed procedurami medycznymi) <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.

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
	abstraktów konferencyjnych. Ocena w skali NICE: 4 punkty.					
Andrasi i wsp. 2020/2019 [17]-[18]	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, jednoosódkowe (ośrodek na Węgrzech), prospektywne, podtyp IVC^. Czas trwania badania: styczeń 2013-styczeń 2019. Sponsor: National Reserach, Development and Innovation Office – K12457. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej i abstraktu konferencyjnego. Ocena w skali NICE: 5 punktów.	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy. <u>Grupa badana:</u> konestat alfa dawka 50 j/kg masy ciała dla osób <84 kg, 4200 j dla osób o masie ciała ≥84 kg, <u>podawany w domu, w przypadku ostrego ataku obrzęku</u> , N=21. Dodatkowo 9 osób stosujących konestat alfa (2100 j u osób <84 kg, lub 4200 j u osób o masie ciała ≥84 kg) w ramach krótkoterminowej profilaktyki ataków obrzęku.	<u>Okres leczenia:</u> jednorazowe podanie w przypadku ostrego ataku (dotyczy 21 pacjentów u których leczono ostre ataki) <u>Okres obserwacji:</u> Brak dokładnych danych dla skuteczności - prawdopodobnie do ustąpienia objawów obrzęku (dotyczy 21 pacjentów u których leczono ostre ataki); ogółem od stycznia 2013 do stycznia 2019)	Brak danych.	- czas do podania konestatu alfa, - czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku; - czas do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku; - konieczność podania kolejnej dawki leku; - satysfakcja z leczenia; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy leczeni w domu konestatem alfa w przypadku ostrych napadów lub w przypadku krótkoterminowej profilaktyki, będący pod opieką <i>Hungarian Angioedema Reference Center</i> . <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.
Manson i wsp. 2014 [19]	Badanie obserwacyjne,	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	<u>Okres leczenia:</u> jednorazowe	Brak danych.	- czas od rozpoczęcia ustępowania objawów	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z dziedzicznym obrzękiem

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - 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
	jednoramienne, jednoośrodkowe, (ośrodek w Anglii), podtyp IVC[^]. Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Ocena w skali NICE: 2 punkty.	wywołanym niedoborem inhibitora C1 esteraazy. <u>Grupa badana:</u> konestat alfa dawka 2100 j - 4200 j, <u>podawany w większości przypadków samodzielnie w domu, po przeszkoleniu</u>, N=11 (w tym 10 z HAE i 1 z nabytym obrzękiem naczynioruchowym). Dopuszczalne podanie kolejnej dawki konestatu alfa w razie potrzeby.	podanie w przypadku ostrego ataku. <u>Okres obserwacji:</u> Brak dokładnych danych dla skuteczności i bezpieczeństwa- prawdopodobnie do ustąpienia objawów obrzęku .		ataku obrzęku; czas do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku; - nawroty obrzęku; - konieczność podania kolejnej dawki leku; - satysfakcja z leczenia; - preferowanie kontynuowania terapii konestatem alfa; - odpowiedź na leczenie; - profil bezpieczeństwa.	naczynioruchowym leczeni w ośrodku klinicznym w Anglii, w Londynie, stosujący wcześniej koncentrat inhibitora C1 esteraazy lub ikatybant i którzy preferowali uniknięcie stosowania preparatów krwiopochodnych lub wymagający częstego podawania leku. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.
Farkas i wsp. 2014 [20]-[21]	Badanie obserwacyjne, prospektywne - opis 2 przypadków, podtyp IVD[^]. Czas trwania badania: styczeń-wrzesień 2013. Sponsor: finansowanie z grantu OTKA 100886. Badanie	Pacjentki z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esteraazy, N=2. Schemat podania: Konestat alfa - jednorazowa dawka 2100 j konestatu alfa podawana w domu przez lektrza lub samodzielnie w domu.	<u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego. <u>Okres obserwacji:</u> Brak dokładnych danych; ogólnie od stycznia do września 2013.	-	- czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku, - czas do całkowitego ustąpienia obrzęku; - czas do podania konestatu alfa; - konieczność podania leczenia ratunkowego; - satysfakcja z leczenia; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> W badaniu uwzględniono pacjentki, które preferowały zastosowanie konestatu alfa w porównaniu do osoczopochodnego koncentratu inhibitora C1 esteraazy, ze względów religijnych. Chore przetestowano pod kątem przeciwciał skierowanych przeciwko sierści królika. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych

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
	opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej i abstraktu konferencyjnego. Ocena w skali NICE: nie dotyczy.					
Dang i wsp. 2019 [22]	Badanie obserwacyjne, prospektywne - opis przypadku, podtyp IVD ⁺ . Czas trwania badania: 2014-brak danych. Sponsor: brak. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Ocena w skali NICE: nie dotyczy.	Pacjentka z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy i syndromem Ehlersa-Danlosa, N=1. Schemat podania: Konestat alfa – brak danych na temat dawkowania, chora przeszkolona do samodzielnego podawania w domu w przypadku ataków obrzęku.	<u>Okres leczenia:</u> w przypadku ostrego ataku obrzęku. <u>Okres obserwacji:</u> Brak dokładnych danych; ogólnie od 2014 roku.	-	- opisowa ocena skuteczności terapii i jakości życia.	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjentka z licznymi schorzeniami, w tym z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I i syndromem Ehlersa-Danlosa, leczona różnymi lekami w celu profilaktyki i leczenia ostrych napadów HAE. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -
Grivcheva-Panovska i wsp. 2020 [23]-[24]	Badanie obserwacyjne, - opis przypadku, podtyp IVD ⁺ . Czas trwania badania:	Pacjentka w ciąży, z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy, N=1. Schemat podania:	<u>Okres leczenia:</u> w przypadku ostrego ataku obrzęku. <u>Okres obserwacji:</u> Brak dokładnych danych;	-	- ocena skuteczności terapii w odniesieniu do obrzęków u matki i płodu (noworodka).	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjentka w ciąży, z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym typu I, leczona konestatem alfa w przypadku ostrych ataków. <u>Kryteria wykluczenia:</u>

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - 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
	prawdopodobnie od 2015. Sponsor: Pharming Healthcare Inc. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej i abstraktu konferencyjnego. Ocena w skali NICE: nie dotyczy.	Konestat alfa – 50 j/kg masy ciała (całkowita dawka 3500 j), chora przeszkolona do samodzielnego podawania w domu w przypadku ataków obrzęku.	prawdopodobnie od 2015 roku.			-
Reshef i wsp. 2019 [25]-[30]	Eksperymentalne, fazy II, otwarte, wieloośrodkowe (18 ośrodków w 10 krajach), międzynarodowe, jednoramienne badanie prospektywne, podtyp IID^. Czas trwania badania: styczeń 2012-lipiec 2017. Sponsor: Pharming Technologies N.V. Badanie	Pacjenci w wieku 2-13 lat, z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy. Liczebność grupy: <i>populacja ITT: N=20</i> <u>Grupa badana:</u> konestat alfa 50 j./kg/ m.c. dla osób do 84 kg; maksymalnie 4200 j u osób ≥84 kg; N=20. Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku (za zgodą badacza możliwość podania dodatkowej dawki konestatu alfa w ciągu 24	Okres leczenia: jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego (z możliwością podania kolejnej dawki). Okres obserwacji: 24 godziny dla oceny skuteczności, 90 (97) dni dla oceny bezpieczeństwa.	Żaden pacjent nie został utracony z okresu obserwacji. Badania nie ukończyło 5 osób (25%) z powodu wycofania zgody na udział w nim.	- czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku, - czas do zminimalizowania objawów obrzęku, - czas do całkowitego ustąpienia obrzęku; - liczba stosowanych podań konestatu alfa i konieczność stosowania leków ratunkowych; - stężenie funkcjonalnego inhibitora C1 esterazy; - profil bezpieczeństwa.	Kryteria włączenia: - wiek 2-13 lat, - zdiagnozowany dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (klinicznie i laboratoryjnie), poziom inhibitora C1 esterazy 50% poniżej normy, - wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu przez rodzina/opiekuna prawnego. Ostry atak HAE kwalifikował się do leczenia w ramach badania jeżeli pacjent pojawił się w ośrodku badawczym w ciągu 5 godzin od momentu wystąpienia objawów, obrzęk był widoczny w co najmniej jednej lokalizacji i w ocenie badacza cechował się co najmniej umiarkowanym nasileniem (≥3, w 5-stopniowej skali; gdzie 0 to brak objawów, a 5 to największe nasilenie) i nie istniało prawdopodobieństwo jego spontanicznego

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
	opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej, abstraktów konferencyjnych oraz danych z rejestrów badań klinicznych. Ocena w skali NICE: 7 punktów.	godzin). Dozwolone było stosowanie dodatkowych terapii po leczeniu, za zgodą badacza (np. leków przeciwbólowych, przeciwwymiotnych, płynów); w przypadku nieskuteczności leczenia dozwolona była terapia ratunkowa (np. koncentrat inhibitora C1 esterazy lub świeżo mrożone osocze).				regresji. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nabyty niedobór inhibitora C1 esterazy - alergia na króliki; - udokumentowana w historii medycznej terapia 10 ataków HAE z zastosowaniem badanego leku.
Faza przedłużona/ kontynuacja (OLE) badania o akronimie C1 1205-01 [32], [2]	Eksperymentalne, fazy II, otwarte, wieloośrodkowe (20 ośrodków w USA i Kanadzie), międzynarodowe, jednoramienne badanie prospektywne, podtyp IID^. Czas trwania badania: marzec 2007-luty 2009. Sponsor: Pharming Technologies B.V. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej, Raportu z badania	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczyń naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy. Liczebność grupy: <u>populacja mITT</u> : N=62 <u>Grupa badana</u> : konestat alfa 50 j./kg/ m.c.; N=62. Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku (z możliwością podania kolejnej dawki za zgodą badacza w ciągu 4 godzin od pierwszej dawki). Dozwolone było stosowanie jednoczesnych terapii, analogicznie jak w fazie RCT badania C1 1205-01	<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.	4/62 (6,5%) chorych zostało utraconych z okresu obserwacji. Badania nie ukończyło 10 chorych, przy czym 4 wycofało zgodę po fazie RCT, a 2 po otrzymaniu dwóch dawek konestatu alfa w ramach fazy przedłużonej.	- czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku, - czas do zminimalizowania objawów obrzęku, - odpowiedź na leczenie, - liczba stosowanych podań konestatu alfa; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 12 lat, - zdiagnozowany dziedziczny obrzęk naczyń 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 naczyń naczynioruchowym, - ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży, - potwierdzenie lub podejrzenie

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - 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
	dostarczonego przez Zamawiającego oraz danych z rejestru badań klinicznych. Ocena w skali NICE: 7 punktów.					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, - masa ciała powyżej 120 kg, - jakiekolwiek leczenie lub warunki, które w ocenia badaczy mogłyby wpłynąć na wyniki badania, - konieczność zastosowanie leczenia ratującego życie.
Faza przedłużona/ kontynuacja (OLE) badania o akronimie C1-1310 [33]-[36]	Eksperymentalne, otwarte, wieloośrodkowe (8 ośrodków w USA, Bułgarii, Izraelu, Włoszech, Macedonii, Polsce, Rumunii, Serbii), międzynarodowe, jednoramienne badanie prospektywne, podtyp IID^. Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: Pharming Technologies B.V. Badanie opublikowane,	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esteraazy. Liczebność grupy: <i>populacja ITT: N=44</i> <u>Grupa badana:</u> konestat alfa 50 j./kg/ m.c. u osób o nasie ciała do 84 kg, 4200 j u osób o masie ciała ≥84 kg; N=44. Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku (z możliwością podania kolejnej dawki w uzasadnionych przypadkach i za zgodą badacza w ciągu 1 godzin od pierwszej dawki).	<u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego (z możliwością podania kolejnej dawki). Leczono kilka ataków u tego samego pacjenta. <u>Okres obserwacji:</u> 24 godziny dla oceny skuteczności, 90 dni dla oceny bezpieczeństwa.	5/44 chorych nie ukończyło badania; w tym 2 chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 1 z powodu ciąży, 1 z powodu przewodniczki i 1 z powodu niestosowania się do zaleceń wynikających z terapii.	- czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku w pierwotnej lokalizacji, - czas do zminimalizowania objawów obrzęku, - odpowiedź na leczenie, - liczba stosowanych podań konestatu alfa; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia i wykluczenia ogólnie analogiczne jak w badaniu RCT o akronimie C1-1310. Chorzy uczestniczący w badaniu C1 1310 mogli kontynuować terapię w ramach fazy przedłużonej.</u> <u>Kryteria włączenia:</u> - chorzy w wieku ≥13 lat z USA lub ≥18 lat w pozostałych krajach. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nabyty obrzęk naczynioruchowy; - w przeszłości alerga na króliki.

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
	opisane na podstawie publikacji pełnotekstowych oraz abstraktu konferencyjnego. Ocena w skali NICE: 7 punktów.					
Relan i wsp. 2009 [37]/Baboeram i wsp. 2010 [38]	Badanie lub analiza oparta na badaniach klinicznych z zastosowaniem konestatu alfa, brak danych na temat liczby ośrodków, otwartego charakteru badania czy jego prospektywnego charakteru, podtyp prawdopodobnie IVA^. Czas trwania badania: brak danych. <u>Sponsor:</u> Pharming Technologies BV. Badanie opisane jedynie na podstawie abstraktów konferencyjnych. <u>Ocena w skali NICE:</u>	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchomym oraz zdrowi ochotnicy. <u>Grupa badania:</u> konestat alfa (brak danych na temat dawkowania), N=139 (pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchomym).	<u>Okres leczenia:</u> Prawdopodobnie jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego. <u>Okres obserwacji:</u> dla oceny bezpieczeństwa: 20 dni przed podaniem leku i 90 dni po podaniu leku.	Brak danych.	- profil bezpieczeństwa (w tym ocena poziomu przeciwciał przeciwko konestatowi alfa).	<u>Kryteria włączenia:</u> - ogólnie zdrowi ochotnicy eksponowani na konestat alfa pacjenci z HAE leczeni konestatem alfa z powodu ostrych ataków obrzęku. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - 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
	nie przeprowadzono ze względu na szcątkowe dane przedstawione w abstraktach konferencyjnych i opisowy charakter badania.					
Rejestr europejski dla konestatu alfa: Valerieva i wsp. [39]/ Hakl i wsp. 2019 [41]-2019 [44]* [45]	Jednoramienne, wieloośrodkowe (ośrodki z 9 krajów europejskich, w tym Polski), prospektywne badanie obserwacyjne typu IVC^ Czas badania: najnowszą analizę oparto na danych zebranych od 1 lipca 2011 do 1 grudnia 2019 [39]. Sponsor: Pharming Healthcare Inc. Badanie opisane na podstawie nieopublikowanego, pełnotekstowego manuskryptu dostarczonego przez Zamawiającego	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I i II. <u>Liczebność grupy:</u> N=71. Schemat podania: - podanie konestatu alfa w przypadku ostrego ataku HAE; - dawkowanie: konestat alfa 50 j./kg m.c. lub 1 albo 2 fiołki po 2 100 j., - w przypadku części pacjentów lek podawany był samodzielnie/ w warunkach domowych (brak informacji odnoszących się do odsetka chorych podających konestat alfa samodzielnie)	<u>Okres leczenia:</u> w ramach leczenia doraźnego <u>Okres obserwacji:</u> b.d.	Brak informacji odnoszących się do utraty pacjentów z badania (prawdopodobnie wszyscy chorzy ukończyli badanie)	- występowanie zdarzeń niepożądanych i niedostatecznej skuteczności konestatu alfa, zgłoszone po pojedynczym lub wielokrotnym podaniu leku, - pozytywny wynik testów immunologicznych oraz występowanie zdarzeń niepożądanych i błędów w administracji leku związanych z samodzielnym podaniem; - odpowiedź na leczenie.	<u>Kryteria włączenia:</u> - HAE typu I lub II; wiek ≥ 14 lat; - decyzja o leczeniu konestatem alfa, - pisemna zgoda na włączenie do bazy, <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nabyty obrzęk naczynioruchowy, - znana alergia na konestat alfa, króliki lub jej podejrzenie

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
	[39], 4 opublikowanych abstraktów konferencyjnych [41] -[44]. oraz danych z rejestru badań klinicznych [45]. Ocena w skali NICE: 6 punktów					
Rejestr czeski - Hakl i wsp., 2017 [46]	Jednoramienne, badanie obserwacyjne (brak danych na temat liczby ośrodków) typu IVC^ Czas badania: Pod uwagę brano dane pacjentów zawarte w bazie <i>Czech National Registry of Primary Immunodeficiencies</i>, od marca 2012 do grudnia 2016. Sponsor: b.d. Badanie opublikowane, opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego.	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I i II. <u>Liczebność grup:</u> N=18. Schemat podania: - podanie konestatu alfa w przypadku ostrego ataku HAE; - mediana dawki całkowitej - 2100 j. (zakres 2100-4200 j.).	<u>Okres leczenia:</u> w ramach leczenia doraźnego <u>Okres obserwacji:</u> b.d.	Brak informacji odnoszących się do utraty pacjentów z badania (prawdopodobnie wszyscy chorzy ukończyli badanie)	- czas do ustania progresji ataku, - całkowite ustąpienie objawów ataku po 48h od podania leku; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z HAE z czeskiego rejestru <i>National Registry of Primary Immunodeficiencies</i> z atakami krtaniowymi, leczeni konestatem alfa. <u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - 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
	Ocena w skali NICE: 2 punkty					
Zanichelli i wsp., 2015 [47]	Jednoramienne, badanie obserwacyjne, jednoośrodkowe (ośrodek w Mediolanie) typu IVC^ Czas badania: b.d. Sponsor: b.d. Badanie opublikowane, opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego. Ocena w skali NICE: 2 punkty	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym z niedoborem inhibitora C1 esterazy. <u>Liczebność grup:</u> N=12. Schemat podania: - podanie konstatu alfa w przypadku ostrego ataku HAE, - dawka: 50 j./kg m.c (za wyjątkiem 2 ataków).	<u>Okres leczenia:</u> w ramach leczenia doraźnego <u>Okres obserwacji:</u> b.d.	Brak informacji odnoszących się do utraty pacjentów z badania (prawdopodobnie wszyscy chorzy ukończyli badanie)	- czas do leczenia (czas od wystąpienia objawów ataku do podania konstatu alfa), - początek ustąpienia objawów w ciągu 4 godzin, - czas do ustąpienia objawów (czas od podania leku do całkowitego ustąpienia objawów ataku), - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - diagnoza C1-INH-HAE na podstawie objawów klinicznych oraz badań laboratoryjnych potwierdzających niedobór C1-INH, - zalecenie leczenia konstatem alfa. <u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.
Bernstein i wsp., 2019 [48]	Jednoramienne, badanie obserwacyjne (brak danych na temat liczby ośrodków), typu IVC^ Czas badania: b.d. Sponsor: Pharming Healthcare Inc. Badanie	Pacjentki ciężarne z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. <u>Liczebność grup:</u> N=14 Schemat podania: - podanie konstatu alfa w przypadku ostrego ataku HAE, - dawka: 2 100-4 200 j.	<u>Okres leczenia:</u> w ramach leczenia doraźnego <u>Okres obserwacji:</u> do zakończenia ciąży	Brak informacji odnoszących się do utraty pacjentów z badania (prawdopodobnie wszyscy chorzy ukończyli badanie)	- profil bezpieczeństwa, - ocena wpływu konstatu alfa na ciążę i płód, - odpowiedź na leczenie.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjentki ciężarne z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym leczone konstatem alfa. <u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.

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
	opublikowane, opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego. Ocena w skali NICE: 2 punkty					
Bernstein i wsp., 2018 [49]/ Moldovan i wsp., 2018 [50][*]	Jednoramienne, wielośrodkowe (USA i Europa) badanie obserwacyjne typu IVC [^] Czas badania: b.d. Sponsor: b.d. Badanie opublikowane, opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego. Ocena w skali NICE: 3 punkty	Pacjentki ciężarne z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. <u>Liczebność grup:</u> N=10. Schemat podania: - podanie konestatu alfa w przypadku ostrego ataku HAE, - dawka: 2 100-4 200 j.	<u>Okres leczenia:</u> w ramach leczenia doraźnego <u>Okres obserwacji:</u> do zakończenia ciąży	Brak informacji odnoszących się do utraty pacjentów z badania (prawdopodobnie wszyscy chorzy ukończyli badanie)	-odpowiedź na leczenie; - profil bezpieczeństwa, ocena wpływu konestatu alfa na ciążę i płód. ,	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjentki ciężarne z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym leczone konestatem alfa. <u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.

HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*); CSR (ang. *clinical study report*) – raport z badania klinicznego; [^]Modyfikacja AOTMiT na podstawie: Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996; *badanie opisane zostało w kilku publikacjach (Valerieva i wsp. [39], Hakl i wsp., 2019 [41], 2018 [42], 2017 [43], [44], [45]), jednak z uwagi na to, że w referencji [39] zawarto dane najnowsze oraz dotyczące najszerszego zakresu czasowego i największej liczby ataków, skuteczność i bezpieczeństwo konestatu alfa opisane zostały przede wszystkim na jej podstawie; ^{*}badanie zostało opisane w dwóch publikacjach (Bernstein i wsp., 2018 [49] i Moldovan i wsp., 2018 [50]), jednak z uwagi na to, że w referencji [49] pod uwagę brano większą liczbę pacjentek skuteczność i bezpieczeństwo konestatu alfa opisane zostały przede wszystkim na jej podstawie.

299

[illegible]

Cecha	Badanie C1 1310	
	Populacja ogólna	
	Grupa badana konestat alfa 50 j./kg m.c. lub 4200 j. N=44	Grupa kontrolna Placebo N=31
Wiek: średnia ± SD (zakres) [lata]	34,4 ± 12,59 (17; 67)	41,4 ± 15,38 (18; 69)
Płeć (mężczyźni): %	36%	39%
Liczba ataków/ rok: średnia ± SD (zakres)	24,9 ± 23,66 (0; 143)	30,6 ± 2717 (3; 111)
Stosowanie terapii profilaktycznej: %	50%	48%
Pierwotna lokalizacja ataku dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego		
Obwodowy, n (%)	19 (44%)	14 (45%)
Brzuszny, n (%)	16 (37%)	12 (39%)
Twarzowy, n (%)	6 (14%)	2 (6%)
Jamy ustnej-gardła-krtani, n (%)	2 (5%)	3 (10%)

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Cecha	Badanie C1 1310	
	Populacja ogólna	
	Grupa badana konestat alfa 50 j./kg m.c. lub 4200 j. N=44	Grupa kontrolna Placebo N=31
Ogólne nasilenie leczonego ataku w skali VAS dla pierwotnej lokalizacji ataku: średnia $\pm$ SD (zakres)	73,5 $\pm$ 14,13 (50; 100)	77,3 $\pm$ 12,61 (49; 100)
Zastosowanie leków ratunkowych lub niedozwolonych leków przed rozpoczęciem ustąpienia objawów ataku, n (%)	4 (9%), N=43*	11 (35%)
Komentarz	Grupy umiarkowanie zbalansowane pod względem cech demograficznych i dotychczasowego przebiegu choroby	

*jeden pacjent z grupy badanej nie otrzymał konestatu alfa i nie został uwzględniony w analizie.

Tabela 72. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją C1 1310 [5]-[12] – pacjenci, którzy doświadczyli ataku HAE o poważnym nasileniu (≥ 75 mm w skali VAS) na podstawie danych z referencji [33].

Cecha		Badanie C1 1310	
		Subpopulacja pacjentów, którzy doświadczyli poważnego ataku HAE	
		Grupa badana konestat alfa 50 j./kg m.c. lub 4200 j. N=24	Grupa kontrolna Placebo N=19
Wiek: średnia (zakres) [lata]		39,6 (20; 67)	38,8 (18; 62)
Płeć (mężczyźni): n (%)		8 (33,3%)	7 (36,8%)
Płeć (kobiety): n (%)		16 (66,7%)	12 (63,2%)
Rasa, n (%)	Biała	23 (95,8%)	19 (100%)
	Czarna	1 (4,2%)	0 (0%)
Lokalizacja ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego			
Brzuszny, n (%)		10 (41,7%)	6 (31,6%)
Twarzowy, n (%)		1 (4,2%)	2 (10,5%)
Jamy ustnej-gardła-krtani, n (%)		1 (4,2%)	2 (10,5%)

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



Cecha	Badanie C1 1310	
	Subpopulacja pacjentów, którzy doświadczyli poważnego ataku HAE	
	Grupa badana konestat alfa 50 j./kg m.c. lub 4200 j. N=24	Grupa kontrolna Placebo N=19
Obwodowy, n (%)	12 (50,0%)	9 (47,4%)
Komentarz	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i przebiegu choroby.	

Tabela 73. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Fuchs 2015 (CSR) [13] – faza pilotażowa.

Cecha		Fuchs 2015 (CSR) [13] – faza pilotażowa, konestat alfa
Ochotnicy		N=6
Wiek [lata]		16-74
Średni wiek [lata]		37
Płeć, n (%)	Kobiety	4 (66,7%)
	Mężczyźni	2 (33,3%)
Miejsce pobytu, n (%)	Niemcy	6 (100%)
	Inny kraj	0
Wykształcenie	8 klasa	0
	10 klasa	4 (66,7%)
	Poziom A	0
	Szkoła techniczna	0
	Uniwersytet	2 (33,3%)
	Inne	0
Liczba leków stosowanych w ciągu dnia, n (%)	Brak	3 (50%)
	1 lek	1 (16,7%)
	2 leki	2 (3,3%)
	3 do 4 leków	0
Czas potrzebny do odpowiedzi na 15 pytań dotyczących instrukcji podawania leku; średnia (SD) [min; max] [minuty]		19 (12) [8; 40]

CSR (ang. *clinical study report*) – raport z badania klinicznego.

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Tabela 74. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Fuchs 2015 (CSR) [13] – faza główna.

Cecha		Fuchs 2015 (CSR) [13] – faza główna
Ochotnicy		N=21
Wiek [lata]		15-79
Średni wiek [lata]		44
Płeć, n (%)	Kobiety	13 (61,9%)
	Mężczyźni	8 (38,1%)
Miejsce pobytu, n (%)	Niemcy	21 (100%)
	Inny kraj	0
Wykształcenie	8 klasa	1 (4,8%)
	10 klasa	8 (38,1%)
	Poziom A	2 (9,5%)
	Szkoła techniczna	4 (19,0%)
	Uniwersytet	6 (28,6%)
	Inne	0
Liczba leków stosowanych w ciągu dnia, n (%)	Brak	13 (61,9%)
	1 lek	3 (14,3%)
	2 leki	3 (14,3%)
	3 do 4 leków	2 (9,5%)
Czas potrzebny do odpowiedzi na 15 pytań dotyczących instrukcji podawania leku; średnia (SD) [min; max] [minuty]		14 (7) [3; 29]

CSR (ang. *clinical study report*) – raport z badania klinicznego.

Tabela 75. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Manson i wsp. 2014 [19].

I.p.	Wiek [lata]	Płeć	Masa ciała [kg]	Diagnoza	Terapia stosowana w ramach profilaktyki	Inne informacje	Aktualnie stosowane leczenie doraźne ataków
1	39	Mężczyzna	82	HAE typu I	Danazol	Chce unikać produktów krwio pochodnych	Konestat alfa
2	21	Kobieta	70	HAE typu I	-	Chce unikać produktów krwio pochodnych	Konestat alfa

I.p.	Wiek [lata]	Płeć	Masa ciała [kg]	Diagnoza	Terapia stosowana w ramach profilaktyki	Inne informacje	Aktualnie stosowane leczenie doraźne ataków
3	47	Mężczyzna	125	HAE typu I	Oxandrolon/TXA	Ciężki przypadek, wymaga stosowania wysokich dawek osoczipochodnego koncentratu inhibitora C1 esterazy (2500 j)	Konestat alfa
4	42	Mężczyzna	96	HAE typu I	Oxandrolon	Ciężki przypadek, wymaga stosowania wysokich dawek osoczipochodnego koncentratu inhibitora C1 esterazy (2000 j)	Konestat alfa
5	43	Kobieta	86	HAE typu I	Oxandrolon/TXA	Często wymaga drugiej dawki osoczipochodnego koncentratu inhibitora C1 esterazy (1500 U) i przyjęcia w nocy	Konestat alfa
6	60	Mężczyzna	89	HAE typu I	Stanozolol	Wymagane wysokie dawki osoczipochodnego koncentratu inhibitora C1 esterazy (2000 j.) w przypadku napadów brzusznych powikłanych współistniejącą chorobą uchyłkową	Osoczipochodny koncentrat inhibitora C1 esterazy
7	47	Kobieta	70	HAE typu I	1500 j osoczipochodnego koncentratu inhibitora C1 esterazy	Częste, ciężkie ataki wymagające pdC1INH (1500 j.) pomimo regularnej profilaktyki osoczipochodnym koncentratem inhibitora C1 esterazy	Osoczipochodny koncentrat inhibitora C1 esterazy
8	26	Kobieta	68	HAE typu I	-	Częste ataki (> 2 / tydz.) leczone 1500 j osoczipochodnego koncentratu inhibitora C1 esterazy	Osoczipochodny koncentrat inhibitora C1 esterazy
9	50	Kobieta	76	HAE typu I	-	Matka pacjenta 8, ataki leczone 1500 j osoczipochodnego koncentratu inhibitora C1 esterazy	Osoczipochodny koncentrat inhibitora C1 esterazy
10	61	Kobieta	80	HAE typu II	2000 j 2 x w tygodniu (poniedziałek i środa) i 2 500 j raz w tygodniu (piątek)	Częste epizody bólów brzucha o niepewnej etiologii	Osoczipochodny koncentrat inhibitora C1 esterazy
11	53	Mężczyzna	82	Nabyty obrzęk naczynioruchowy	TXA	Słabo reaguje na 2500 j osoczipochodnego koncentratu inhibitora C1 esterazy. Wcześniej miał nawroty ataków po 2000-2500 jednostkach osoczipochodnego koncentratu inhibitora C1 esterazy.	Ikatybant

TXA – kwas traneksamowy (ang. *tranexamic acid*); j – jednostka.

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Tabela 76. Charakterystyka pacjentek , których historie opisano w badaniu o niższej wiarygodności Farkas i wsp. 2014 [20]-[21], na podstawie danych z referencji [20].

Cecha	Pacjentka 1	Pacjentka 2	Pacjentka 1 i 2
Wiek [lata]	49,0	28,0	38,5
Liczba ataków leczonych konestatem alfa	25	40	65
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	81,00	65,00	73,00
Nasilenie ataku w skali VAS, średnia (SD) [mm]	60,64 (25,89)	60,18 (16,47)	60,35 (20,41)

VAS – wizualna skala analogowa (ang. *visual analog scale*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

Tabela 77. Charakterystyka pacjentki włączonej do badania o niższej wiarygodności Dang i wsp. 2019 [22].

Pacjentka N=1	Cechy, przebieg choroby
Pacjentka, wiek 23 lata w momencie rozpoczęcia obserwacji	Choroby współistniejące: - niedoczynność tarczycy inna niż Hashimoto; - syndrom Ehlersa-Danlosa; - HAE typu I Pacjentka trzykrotnie była w ciąży; 2 z ciąży donoszone, 1 ektopowa. Terapia profilaktyczna HAE: koncentrat inhibitora C1 esteraazy (Berinert®) 1000 j co 3-4 dni; Terapia w ostrych atakach: konestat alfa (pacjentka przeszkolona do samodzielnego podawania w domu, koncentrat inhibitora C1 esteraazy, ekalanzyd, ikatydant).

Tabela 78. Charakterystyka pacjentki włączonej do badania o niższej wiarygodności Grivcheva-Panovska i wsp. 2020 [23]-[24], na podstawie danych z referencji [23].

Pacjentka N=1	Cechy, przebieg choroby
Pacjentka	Pacjentka z HAE typu I, u której objawy wystąpiły w wieku 12 lat, a HAE zdiagnozowano w roku 2015, w wieku 21 lat. W roku 2015 – łącznie 19 ataków HAE (obwodowe: 7, twarzowe: 5, brzuszne: 7). W roku 2016 14 ataków (skórne: 3, twarzowe: 1, brzuszne: 9, krtaniowe: 1). Ciąża w wieku 23 lat (pierwsze dziecko) – w tym czasie 30 ataków HAE (brzuszne: 12, twarzowe: 10, obwodowe: 8).

Tabela 79. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Reshef i wsp. 2019 [25]-[30].

Cecha		Reshef i wsp. 2019 [25]-[30] – populacja pediatryczna, konestat alfa 50 j/kg, max 4200 j N=20
Wiek; średnia $\pm$ SD (zakres) [lata]		8,2 $\pm$ 2,9 (5,0-14,0)*
Płeć męska, n (%)		11 (55%)
Rasa, n (%)	Biała	19 (95,0%)
	Czarna	1 (5,0%)
Masa ciała; średnia $\pm$ SD (zakres) [kg]		34,8 $\pm$ 20,6 (16,0-93,1)
Ataki HAE w przeszłości, średnia $\pm$ SD (zakres) [ataki/rok]		21,3 $\pm$ 21,1 (0-80)
Aktualne stosowanie terapii profilaktycznych, n (%)		0 (0%)
Dotychczasowe występowanie ataków ustno-krtaniowych/krtaniowych; średnia (zakres)	Łagodne lub umiarkowane^	0,7 (0-6)
	Poważne	0,5 (0-3)

*pacjenci byli włączani do badania jeżeli mieli do 13 lat; przy czym ich pierwszy atak leczony w ramach badania mógł wystąpić po 13 roku życia; ^ N=19.

Tabela 80. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności - fazy przedłużonej/kontynuacji (OLE) badania o akronimie C1 1205-01 [32], [2], na podstawie danych z referencji [32].

Cecha		Referencja [32] 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]
Pacjenci stosujący terapię podtrzymującą lub profilaktykę, n (%)		23 (37%)

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Tabela 81. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności - fazy przedłużonej/kontynuacji (OLE) badania o akronimie C1 1310 [33]-[36], na podstawie danych z referencji [34].

Cecha		Referencja [34]
		N=44
Wiek: średnia $\pm$ SD [lata]		39,7 $\pm$ 14,4
Płeć: n (%)	Mężczyźni	18 (41%)
	Kobiety	26 (59%)
Rasa: n (%)	Biała	42 (95%)
	Czarna/Afroamerykańska	2 (5%)
Pochodzenie etniczne – Hiszpanie/Latynosi, n (%)		1 (2%)
BMI: średnia $\pm$ SD [kg/m ²]		28,7 $\pm$ 8,0
Masa ciała, średnia $\pm$ SD [kg]		82,5 $\pm$ 23,1
Pierwotna lokalizacja ataku, liczba ataków (%)	Brzuszne	101 (45%)
	Obwodowe	92 (41%)
	Twarzy	18 (8%)
	Jamy ustnej-gardła-krtani	8 (4%)
	Moczowo-płciowe	5 (2%)
Całkowita liczba leczonych ataków, n		224
Wyjściowe nasilenia ataku w skali VAS, średnia $\pm$ SD [mm]	Atak 1*	77,9 $\pm$ 13,8
	Atak 2	78,6 $\pm$ 16,0
	Atak 3	76,9 $\pm$ 14,1
	Atak 4	76,4 $\pm$ 11,3
	Atak 5	77,8 $\pm$ 13,8

*atak 1 leczony w ramach fazy przedłużonej.

Tabela 82. Charakterystyka populacji włączonej do rejestru europejskiego dla konestatu alfa [39]-[45], na podstawie najnowszych danych z publikacji Valerieva i wsp. [39].

Parametr	Konestat alfa, N=71	
Płeć, n (%)	Męska	30 (42,2)
	Żeńska	41 (57,7)

Parametr		Konestat alfa, N=71
Pochodzenie etniczne (kaukaskie), n (%)		71 (100)
Wiek w momencie diagnozy, średnia (zakres), [lata]		27 (3-70)
Wiek, średnia (zakres), [lata]		47,3 (19-78)
Liczba ataków w ciągu 1 roku przed włączeniem do bazy, n	Średnia	25
	Mediana	16
	Zakres	0-185
Profilaktyka długoterminowa, n (%)		20 (28,2)
Masa ciała, średnia [kg]		78,3
Kraj pochodzenia, n	Bułgaria	22
	Chorwacja	1
	Czechy	8
	Węgry	5
	Włochy	5
	Północna Macedonia	11
	Norwegia	1
	Polska	3
	Słowacja	15
Powód podjęcia leczenia konestatem alfa, n	Leczenie przed włączeniem do bazy	23
	Skuteczność leku	11
	Zastosowanie jako nowa metoda leczenia	7
	Zmiana z osoczopochodnego C1-INH	7
	Atak HAE	5
	Dostępność leku	4
	Rekomendacja lekarza	4
	Niepokój dotyczący bezpieczeństwa zastosowania produktu osoczopochodnego	3
	Inne	7

HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*); C1-INH – inhibitor C1 esterazy.

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Tabela 83. Charakterystyka populacji włączonej do badania Hakl i wsp., 2017 [46].

Parametr	Konestat alfa, N=18	
Płeć, n	Męska	9
	Żeńska	9
Typ HAE, n	I	13
	II	5

HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*);

Tabela 84. Charakterystyka populacji włączonej do badania Zanichelli i wsp., 2015 [47].

Parametr	Konestat alfa, N=12
Płeć żeńska, n	7
Wiek, zakres [lata]	39

Tabela 85. Charakterystyka populacji włączonej do badania Bernstein i wsp., 2019 [48].

Parametr	Konestat alfa, N=12
Wiek, zakres, [lata]	17-37
Płeć żeńska, n	100%

Tabela 86. Charakterystyka populacji włączonej do badania Bernstein i wsp., 2018 [49]/ Moldovan i wsp., 2018 [50] na podstawie danych z referencji [49].

Parametr	Konestat alfa N=10
Wiek, zakres, [lata]	20-33
Płeć żeńska, n	100%

Badania: Farkas 2015-2018/Veszeli 2017 [14]-[16], Andrasi i wsp. 2020/2019 [17]-[18], Relan i wsp. 2009 [37]/Baboeram i wsp. 2010 [38] – brak charakterystyki wyjściowej pacjentów.

14.4.2.CHARAKTERYSTYKA BADAŃ DLA KONCENTRATU INHIBITORA C1 ESTERAZY

Tabela 87. Charakterystyka badań dla koncentratu iunhibitora C1 esterazy uwzględnionych w analizie klinicznej.

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 randomizowane						
Badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [51]-[53], [60]	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 trwania badania: 2005–2007. Sponsor: CSL Behring. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowych. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego:	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy. <u>Liczebność grup:</u> Zrandomizowano N=125, <u>populacja ITT:</u> N=124 <u>Grupa badana I:</u> koncentrat inhibitora C1 esterazy 10 j./kg m.c. N=39, <u>Grupa badana II:</u> koncentrat inhibitora C1 esterazy 20 j./kg m.c. N=43, <u>Grupa kontrolna:</u> placebo N=42. <u>Populacja bezpieczeństwa:</u> N=92 <u>Grupa badana I:</u> koncentrat inhibitora C1 esterazy 10 j./kg m.c. N=39, <u>Grupa badana II:</u> koncentrat inhibitora C1 esterazy 20 j./kg m.c. N=46, <u>Grupa kontrolna:</u> placebo N=41.	<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 zdarzeń 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 $\geq$ 6 lat, - zdiagnozowany laboratoryjnie dziedziczny obrzęk naczynioruchowy 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 naczynioruchowy, - 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.

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - 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
	niskie.	Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku. Po 4 godzinach pacjenci, którzy zgłosili niewystarczające złagodzenie objawów lub brak złagodzenia objawów, mogli otrzymać drugą dawkę leku, w następujący sposób: C1-INH 20 j./kg dla pacjentów otrzymujących placebo, C1-INH 10 j. / kg dla pacjentów otrzymujących C1-INH 10 j./kg i placebo dla pacjentów otrzymujących C1-INH 20 j./kg.				
Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]–[55]	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe (2 ośrodki w Stanach Zjednoczonych), międzynarodowe w układzie równoległym, typu IIA⁺, <i>superiority</i>. Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: Grant FDA FD-R-000659 i	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym 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 PP: N=23</i> <u>Grupa badana:</u> koncentrat inhibitora C1 esterazy 25 j./kg	Okres leczenia: jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego. Okres obserwacji: 24 godziny dla skuteczności, 24 godziny dla bezpieczeństwa (12 miesięcy w przypadku zakażenia wirusowego).	Brak danych na temat utraty pacjentów z okresu obserwacji. Badania nie ukończyło 13 pacjentów (36,1%), którzy nie stawili się na leczenie. Utracone dane zastępowano wartościami	Skuteczność: - czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku, - czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku, - odpowiedź na leczenie, - farmakokinetyka, - konieczność zastosowania terapii ratunkowej, - <u>profil bezpieczeństwa.</u>	Kryteria włączenia: - pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (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, - brak alergii na inhibitor C1 esterazy, - brak uzależnienia od narkotyków, - ciąża lub planowanie ciąży, - brak leczenia androgenami, - pisemna, świadoma zgoda na udział w

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
	grant NIH RR-02172 NIH. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowych. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: niskie.	m.c. N=11, <u>Grupa kontrolna:</u> placebo N=12. Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku. W następujących przypadkach dozwolone było dodatkowe zastosowanie koncentratu inhibitora C1 esteraazy w sposób niezaślepiiony: - atak zagrażający życiu; - w przypadku, gdy pacjenci przybyli do kliniki po ponad 5 godzinach od wystąpienia objawów; - objawy nie słabły w ciągu 4 godzin od podania przydzielonej w sposób zaślepiiony terapii w przypadku zaczerwienienia skóry, objawów oddechowych lub brzusznych (jako terapia ratunkowa); - jeśli obrzęk genitaliów lub kończyn utrzymywał się przez 10 godzin po zastosowaniu zakodowanego w badaniu leku.		średnimi z grupy kontrolnej.		badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.
Badania o niższej wiarygodności						
Badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.2 -	Otwarte, wieloośrodkowe (15 ośrodków w	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchomym wywołanym niedoborem	<u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia	Brak	- czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci uczestniczący w fazie zamaskowanej badania I.M.P.A.C.T.1,

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - 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
kontynuacja badania o akronimie I.M.P.A.C.T.1 – faza otwarta (OLE) [53], [56]- [62]	Północnej Ameryce), międzynarodowe, jednoramienne badanie prospektywne, podtyp IID[^]. Czas trwania badania: sierpień 2004-luty 2010.. Sponsor: CSL Behring. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowych. Ocena w skali NICE: 7 punktów	inhibitora C1 esteraazy. Liczebność grup: Populacja ogólna (analiza ITT): N=57 <i>populacja ITT: N=16 (pacjenci z atakami krtniowymi)</i> <u>Grupa badana:</u> koncentrat inhibitora C1 esteraazy 20 j./kg m.c. N=57 (w tym N=16 z obrzękiem krtniowym). Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku. Dodatkowe dawki analizowanej interwencji były stosowane w przypadku niektórych ataków.	doraźnego (leczono kilka ataków u jednego pacjenta). <u>Okres obserwacji:</u> 24 godziny dla skuteczności (do momentu rozpoczęcia oznak poprawy pacjenci pozostawali w centrum klinicznym), 7–9 dni dla bezpieczeństwa (12 tygodni w przypadku zakażeń wirusowych).		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, - konieczność podania dodatkowej dawki leku; - profil bezpieczeństwa.	- 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. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - przebyta nadwrażliwość na koncentrat ludzkiego inhibitora C1 esteraazy, - nabyty obrzęk naczynioruchowy, - wszystkie typy obrzęku niezwiązane z niedoborem inhibitora C1 esteraazy, - leczenie koncentratem inhibitora C1 esteraazy w ciągu 24 godzin lub świeżo mrożonym osoczem lub własnym osoczem w ciągu 7 dni przed włączeniem do badania.
Squeglia i wsp., 2016 [63]/ Spanò i wsp., 2018 [64]	Wieloramienne, jednośrodkowe (1 ośrodek we Włoszech) badanie obserwacyjne, typu IIIB[^] Czas badania: sierpień 2014-styczeń 2015	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esteraazy (typu I i II). <u>Liczebność grup:</u> - koncentrat C1-INH (Berinert[®]) podawany w domu: n = 25, - ikatybant podawany w domu	<u>Okres leczenia:</u> leczenie doraźne <u>Okres obserwacji:</u> 6 miesięcy (kontakt telefoniczny raz w miesiącu).	Z pierwotnie wziętej pod uwagę grupy badanej z okresu obserwacji utracono (<i>lost to follow up</i>) 6 osób.	- liczba ataków leczonych daną substancją vs całkowita liczba ataków odnotowanych w danej grupie w całym okresie obserwacji (ocena stopnia zgodności z zaleconym leczeniem, ang. <i>compliance</i>), - czas od wystąpienia objawów ataku do	<u>Kryteria włączenia:</u> - diagnoza HAE typu I lub II;- leczenie z powodu choroby w centrum we Włoszech. <u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.

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
	Sponsor: brak sponsora. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowych. Ocena w skali NOS: badanie ŚREDNIEJ jakości	(Firazyr®): n = 12; - koncentrat C1-INH (Berinert®) podawany w warunkach szpitalnych: n = 19 Schemat podania: - dawkowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy i ikatybantu odbywało się zgodnie z zaleceniami producenta i lokalnymi przepisami, - ikatybant: podanie podskórne, - koncentrat C1-INH – podanie dożylnie.			podania danego leku (pomiar w godzinach), - czas do ustąpienia objawów (pomiar w godzinach), - jakość życia oceniano u dorosłych (po upływie okresu obserwacji) za pomocą specyficznego dla choroby kwestionariusza HAE-QoL (ocena 7 domen: funkcjonowanie fizyczne i zdrowie, stygmatyzacja związana z chorobą, funkcjonowanie społeczne i emocjonalne, troska o potomstwo, postrzegany poziom kontroli nad chorobą, ogólne zdrowie psychiczne, trudności w leczeniu).	
Dempster, 2018 [65]	Jednoramienne, jednoosrodkowe (ośrodek <i>Royal London Hospital</i>) badanie obserwacyjne, typu IVC^. Czas badania: brano pod uwagę dane pacjentów leczonych w	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy (typu I- 96,5% i II-4,5%) o umiarkowanym i wysokim nasileniu, w wieku 10-65 lat. <u>Liczebność grup:</u> - koncentrat C1-INH w kilku fiolkach 500 j. (stosowanie doraźne): n=12 (+ n=8	<u>Okres leczenia:</u> przed zmianą na Berinert® przyjmowany w fiolkach 1 500 j. chorzy stosowali preparat w fiolkach 500 j. od, średnio 6,4±3,9 lat (zakres=1-14) <u>Okres obserwacji:</u>	Brak danych	- przygotowanie i czas podania dla obu pojemności fiolek, - samoocena wybranych aspektów stosowania obu formatów leku w 5-punktowej skali Likerta, - ocena w oparciu o dodatkowe uwagi zgłaszane przez pacjentów	<u>Kryteria włączenia:</u> - umiarkowane do ciężkiego HAE wymagające przyjmowania dużych dawek C1-INH <u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.

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
	ośrodka badania od listopada 2014 do lipca 2017. Sponsor: brak sponsora. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Ocena w skali NICE: 4 punkty	pacjentów stosujących produkt leczniczy Berinert® profilaktycznie oraz doraźnie) - koncentrat C1-INH w fiolce 1 500 j. (stosowanie doraźne): n=13 (+ n=5 pacjentów stosujących produkt leczniczy Berinert® profilaktycznie oraz doraźnie), Schemat podania: podanie dożylnie koncentratu C1-INH, samodzielnie w przypadku 8/12 pacjentów w przypadku przyjmowania preparatu z fiolek 500 j. i 12/13 chorych w przypadku preparatu w fiolkach 1 500 j.	b.d.			
Demir i wsp. 2019 [66]	Jednoramienne, jednoośrodkowe (ośrodek <i>Istanbul Faculty of Medicine, Adult Allergy and Immunology Department.</i>) badanie obserwacyjne, typu IVC^. Czas badania: b.d. (badanie ankietowe).	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy (typu I- 94,7%) o umiarkowanym i wysokim nasileniu, w wieku >17 roku życia. <u>Liczebność grupy:</u> N=57. Schemat podania: Koncentrat C1-INH stosowany doraźnie w leczeniu ataków HAE.	<u>Okres leczenia:</u> Berinert® przyjmowany był od, średnio 4,07±1,76 roku, doraźnie <u>Okres obserwacji:</u> nie dotyczy - badanie ankietowe (jedno z pytań odnosiło się do liczby ataków w okresie ostatniego roku)	Nie dotyczy (badanie ankietowe)	- satysfakcja z działania leku; - praktyczność zastosowania, leku, -łatwość dostępu do leku, - ocena trudności w zakresie wstrzyknięcia leku/ dostępu leku na oddziałach ratunkowych; - czas od wystąpienia objawów ataku do podania leku, - czas do rozpoczęcia ustępowania objawów,	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek >17 lat, - doświadczenie w zakresie przyjmowania C1-INH w celu doraźnej kontroli napadów HAE <u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.

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
	Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Ocena w skali NICE: 2 punkty				- czas do całkowitego ustąpienia objawów, - wystąpienie nawrotu ataków, - wystąpienie zdarzeń niepożądanych.	
Federici i wsp., 2018 [67]	Wieloramienne, jednoośrodkowe (ośrodek leczenia HAE w Mediolanie), prospektywne badanie obserwacyjne, typu IIIB^ Czas badania: pacjenci leczeni w ośrodku badania od 1 stycznia – 31 grudnia 2014. Sponsor: brak sponsora. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esteraazy (typu I-95%) <u>Liczebność grupy:</u> N=167 (w tym N=133 z atakami HAE). Schemat podania: Doraźne przyjmowanie koncentratu C1-INH (odsetki chorych): - 500 j. – 30%, - 1 000 j. – 39,3%, - 1 500 j. – 25,7%, - 2 000 j. – 3,9%, - brak informacji o dawkowaniu – 1,2% Brak danych odnoszących się do dawkowania ikatybantu. Opieka wspomagająca	<u>Okres leczenia:</u> Doraźne przyjmowanie koncentratu C1-INH/ ikatybantu w przypadku wystąpienia ataku choroby (średnia liczba ataków w ciągu roku: 11 (SD=16)) <u>Okres obserwacji:</u> 1 stycznia – 31 grudnia 2014.	Brak danych	- czas od przyjęcia leku i od wystąpienia ataku (definiowany jako czas, w którym pacjent rozpozna obecność obrzęku naczynioruchowego) do pełnego ustąpienia objawów (definiowane jako czas, w którym pacjent przestaje odczuwać objawy obrzęku), - ocena nasilenia ataku (definiowana jako stopień upośledzenia możliwości wykonywania codziennych czynności, łagodny przy braku wpływu, umiarkowany w przypadku częściowego oraz ciężki w przypadku całkowitego braku możliwości wykonywania	<u>Kryteria włączenia:</u> - HAE zdiagnozowane w oparciu o historię rodzinną/ własną, - historia obrzęku naczynioruchowego w wywiadzie, - poziom C1-INH <50% normy <u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - 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
	Ocena w skali NOS: badanie ŚREDNIEJ jakości	zastosowana została w przypadku 318 (21%) ataków.			codziennych czynności); - podana dawka leku (w tym konieczność jego powtórnego przyjęcia), - potrzeba uzyskania innej pomocy medycznej (np. wizyty na oddziale ratunkowym)	
Zanichelli i wsp., 2015 [68]	Wieloramienne, jednoośrodkowe (ośrodek leczenia HAE w Mediolanie), prospektywne badanie obserwacyjne, typu IIIB[^] Czas badania: pacjenci leczeni w ośrodku badania od stycznia 2009 do sierpnia 2014. Sponsor: b.d. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Ocena w skali NOS: badanie NISKIEJ jakości	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy <u>Liczebność grupy:</u> N= 405. Schemat podania: - podanie dorażne w przypadku wystąpienia ataku HAE, - koncentrat C1-INH – 20 j./ kg m.c. (ewentualnie w fiolkach 500 j.) - kwas traneksamowy - 500 mg lub 1 g co 5–6 h, doustnie Brak informacji dotyczących dawkowania ikatybantu. - poszczególne leki zastosowano w przypadku następującej liczby ataków: -- ataki nieleczone: n=1 157/4 244, -- ikatybant: n=858/4 244 -- koncentrat C1-INH: n=1 279/4 244, -- konestat alfa: n=3/4 244,	<u>Okres leczenia:</u> Dorażne przyjmowanie koncentratu C1-INH/ ikatybantu w przypadku wystąpienia ataku choroby (średnia liczba ataków w ciągu roku: 10,5) <u>Okres obserwacji:</u> styczeń 2009 – sierpień 2014.	Dzienniki w celu analizy na potrzeby badania zwróciło 227/405 (56%) pacjentów pierwotnie zrekrutowanych do badania.	- czas od przyjęcia leku i od wystąpienia ataku (definiowany jako czas, w którym pacjent rozpozna obecność obrzęku naczynioruchowego) do pełnego ustąpienia objawów (definiowane jako czas, w którym pacjent przestaje odczuwać objawy obrzęku), - ocena nasilenia ataku (definiowana jako stopień upośledzenia możliwości wykonywania codziennych czynności, łagodny przy braku wpływu, umiarkowany w przypadku częściowego oraz ciężki w przypadku całkowitego braku możliwości wykonywania codziennych czynności); - podana dawka leku (w	<u>Kryteria włączenia:</u> - HAE zdiagnozowane w oparciu o historię rodzinną/ własną, - historia obrzęku naczynioruchowego w wywiadzie, - poziom C1-INH <50% normy <u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.

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
		-- kwas traneksamowy: 639/4 244, -- inne: 305/4 244 <u>Częstość samodzielnego podawania leku:</u> 93% dla ikatybantu i 59% dla pdC1-INH. Brak danych odnoszących się do dawkowania ikatybantu.			tym konieczność jego powtórzenia przyjęcia), - potrzeba uzyskania innej pomocy medycznej (np. wizyty na oddziale ratunkowym)	
Petraroli i wsp., 2015 [69]	Jednoramienne, jednoośrodkowe (ośrodek <i>Department of Translational Medical Sciences of the University of Naples Federico II, Italy, Naples, Włochy</i>), prospektywne badanie obserwacyjne, typu IVC[^]. Czas badania: lata 2010-2013. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane,	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy. <u>Liczebność grupy:</u> N= 17 (liczba pacjentów, którzy zdecydowali się na samodzielne stosowanie leku, spośród 36, które przeszły szkolenie w tym zakresie; 2 chorych na HAE i 12 członków rodziny) Schemat podania: - koncentrat C1-INH podawany dożylnie w przypadku ostrego ataku HAE	<u>Okres leczenia:</u> Doraźne przyjmowanie koncentratu C1-INH w warunkach domowych (podanie samodzielne/ przez opiekuna lub osobę bliską; liczba administracji leku w ciągu 12 miesięcy: 399) <u>Okres obserwacji:</u> 12 miesięcy	Brak informacji odnoszących się do utraty pacjentów z badania (prawdopodobnie wszyscy ukończyli badanie)	- liczba hospitalizacji, - czas od wystąpienia ataku do podania leku, - czas do częściowego ustąpienia objawów ataku (wystąpienia poprawy), - czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku - liczba dni nieobecności w pracy/ szkole	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z HAE, którzy po odbyciu szkolenia czuli się pewni/ adekwatnie przygotowani do przejścia na leczenie domowe (podanie samodzielne/ przez opiekuna lub osobę bliską) <u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.

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
	opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Ocena w skali NICE: 4 punkty					
Badanie o akronimie SABHA (Zanichelli i wsp., 2018) [70]	Jednoramienne, jednoosrodkowe (ośrodek <i>Luigi Sacco Hospital, Mediolan, Włochy</i>), prospektywne badanie obserwacyjne, typu IVC [^] . Czas badania: pod uwagę brano pacjentów, którzy w okresie marzec 2014 – lipiec 2015 uczestniczyli w szkoleniach z zakresu samodzielnej administracji leków w ramach terapii ataków HAE. Sponsor: usługi redakcyjne i analizy statystyczne zostały sfinansowane przez CSL Behring,	Dorośli (>18 r.ż.) pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy (typ I) leczeni doraźnie poprzez samodzielne/ domowe podawanie koncentratu C1-INH <u>Liczebność grupy:</u> N= 20 Schemat podania: - koncentrat C1-INH podawany dożylnie w przypadku ostrego ataku HAE.	<u>Okres leczenia:</u> Doraźne przyjmowanie koncentratu C1-INH w warunkach domowych; liczba ataków w ciągu 12 miesięcy: 189 (w przeliczeniu na pacjenta mediana wynosiła 4, IQR: 1-6) <u>Okres obserwacji:</u> 12 miesięcy, przy czym wizyty oceniające w poradni zaplanowano następująco: badanie przesiewowe / rejestracja (wizyta 1), miesiąc 3 (wizyta 2), miesiąc 6 (wizyta 3) i miesiąc 12 (wizyta 4, koniec badania).	Z badania utracono 5/20 pacjentów, w tym 2 z okresu obserwacji (ang. <i>lost to follow up</i>). Brak informacji odnoszących się do przyczyny utraty z badania pozostałych 3 chorych	- główny punkt końcowy stanowiła ocena bezpieczeństwa i możliwości zastosowania samodzielnej infuzji koncentratu C1-INH w warunkach praktyki klinicznej (ang. <i>real world experience</i>) - drugorzędowy punkt końcowy: ocena wpływu samodzielnej infuzji na jakość życia pacjentów i konieczności podania leku w warunkach szpitalnych.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek $\geq$ 18 lat, - HAE typu I lub II, - chęć i stan zdrowia pozwalający na dostosowanie się do protokołu badania, - udokumentowane uczestnictwo w szkoleniu samodzielnego/ domowego podawania koncentratu C1-INH, - rozpoznanie C1-INH-HAE oparte na rodzinnej/ osobistej historii nawracającego obrzęku naczynioruchowego bez pokrzywki oraz antygenowych i/ lub poziomach/ aktywności C1-INH w osoczu poniżej 50% normy <u>Kryteria wykluczenia:</u> - niezdolność do samodzielnego podania leku. - stan psychiczny/ intelektualny, uniemożliwiający zrozumienie natury, celów i możliwych konsekwencji badania, - zdaniem badacza – jakiegokolwiek stan, który mógłby potencjalnie zakłócać pełne i świadome uczestnictwo pacjenta w badaniu (choroby współistniejące, niechęć do współpracy, niemożność udziału w wizycie 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
	Włochy. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Ocena w skali NICE: 5 punktów					
Fox i wsp. 2017 [71]	Jednoramienne, wieloośrodkowe (30 ośrodków w USA i 7 europejskich), badanie obserwacyjne, typu IVC[^]. Czas badania: pod uwagę brano pacjentki, które w latach 2010-2014 znajdowały się w bazie <i>Berinert Patient Registry</i>. Sponsor: CSL Behring. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Badanie	Kobiety ciężarne z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esteraazy w <u>Liczebność grupy:</u> N= 10 (11 ciąż). Schemat podania: - koncentrat C1-INH podawany dożylnie w przypadku ostrego ataku HAE - dawkowanie: 6,7-23,4 j/kg (większość ok. 20 j/kg)	<u>Okres leczenia:</u> Doraźne lub doraźne + profilaktyczne przyjmowanie koncentratu C1-INH; <u>Okres obserwacji:</u> maksymalnie 10 miesięcy (okres ciąży + do 1 miesiąca po rozwiązaniu) przy czym w analizie pod uwagę brano dane do 30 dni po każdym podaniu koncentratu C1-INH	Z badania utracono: - 1 pacjentkę z okresu obserwacji z powodu wycofania się z bazy danych ok. 2 miesiące przed terminem porodu (ang. <i>lost to follow up</i>), - 1 pacjentkę, w przypadku której ciąża została dobrowolnie przerwana w 9. tygodniu	- ocena stanu kobiet do 30 dni po każdorazowej administracji koncentratu C1-INH - ocena stanu noworodków (jeżeli było to możliwe) - ocena stanu kobiet po porodzie (do 30 dni; jeżeli było to możliwe), - ocena profilu bezpieczeństwa (brane pod uwagę były zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane).	<u>Kryteria włączenia:</u> - kobiety ciężarne z HAE, - koncentrat C1-INH przyjmowany doraźnie i/lub profilaktycznie, <u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - 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
	zarejestrowane (Rejestr - NCT01108848) Ocena w skali NICE: 5 punktów					
Busse i wsp., 2017 [72]	Jednoramienne, wieloośrodkowe (30 ośrodków w USA, 5 niemieckich, 1 duński i 1 szwajcarski), prospektywno-retrospektywne badanie obserwacyjne, typu IVC^. Czas badania: pod uwagę brano pacjentów pediatrycznych, którzy w latach 2010-2014 znajdowali się w bazie <i>Beriner Patient Registry</i> Sponsor: CSL Behring. Badanie opublikowane, opisane na	Pacjenci pediatryczni (poniżej 17 roku życia) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy. <u>Liczebność grupy:</u> N= 39 (w tym 18 poniżej 12 r.ż. i 21 w wieku 12 - <17 lat) Schemat podania: - koncentrat C1-INH podawany dożylnie w przypadku ostrego ataku HAE, - średnia dawka: dzieci: 17,3 (SD = 4.7) j/kg;; młodzież: 14,3 (SD = 5,4) j/k.	<u>Okres leczenia:</u> Doraźne lub doraźne + profilaktyczne (profilaktyka krótkoterminowa) przyjmowanie koncentratu C1-INH; <u>Okres obserwacji:</u> každorazowo po przyjęciu infuzji koncentratu C1-INH pacjenci byli obserwowani przez okres 30 dni.	Brak informacji odnoszących się do utraty pacjentów z badania (prawdopodobnie wszyscy ukończyli badanie)	- ocena stanu pacjentów do 30 dni po każdorazowej administracji koncentratu C1-INH - ocena profilu bezpieczeństwa (brane pod uwagę były zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane)	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek < 17 lat, - zgoda na udział w badaniu - koncentrat C1-INH przyjmowany doraźnie i/lub profilaktycznie <u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.

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
	podstawie publikacji pełnotekstowej. Badanie zarejestrowane (NCT01108848) Ocena w skali NICE: 6 punktów					
Farkas i wsp., 2016 [73]	Jednoramienne, wieloośrodkowe (4 ośrodki w Polsce, Rumunii, Bułgarii i Węgrzech), prospektywne badanie IV fazy, typu IID^ Czas badania: 23 listopad 2011 do 18 października 2014. Sponsor: CSL Behring, Niemcy. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Badanie zarejestrowane (NCT01467947) Ocena w skali NICE: 7 punktów	Pacjenci w wieku ≥ 12 z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy. <u>Liczebność grupy:</u> N= 46 (46 spośród 60 chorych zrekrutowanych do badania wymagało podania koncentratu C1-INH, tj. doświadczyło ataku HAE w czasie trwania badania). Schemat podania: - koncentrat C1-INH podawany dożylnie w przypadku ostrego ataku HAE, - dawka: 20 j./ kg m.c.	<u>Okres leczenia:</u> Doraźne przyjmowanie koncentratu C1-INH; <u>Okres obserwacji:</u> 9 miesięcy (badanie próbek krwi początkowo oraz w 3, 6 i 9 miesiącu, tj. dniu 1, 91, 182, 273 badania)	Wszyscy pacjenci ukończyli badanie.	- odsetek pacjentów zaklasyfikowanych jako dodatni lub ujemni pod względem hamujących przeciwciał dla C1-INH (ocena dla każdej wizyty oraz częstość występowania pacjentów z co najmniej 1 dodatnim wynikiem po punkcie początkowym), - ocena obecności przeciwciał dla C1-INH (hamujących lub nie niehamujących); odnotowywano liczbę i odsetek pacjentów zaklasyfikowanych jako dodatni lub ujemni dla dowolnego typu przeciwciał, dla każdej wizyty oraz częstość występowania pacjentów z co najmniej 1 dodatnim wynikiem po punkcie początkowym; - czas do rozpoczęcia	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 12 lat, - rozpoznanie HAE typu I lub II, - pacjenci wymagający leczenia koncentratem C1-INH, <u>Kryteria wykluczenia:</u> - stosowanie produktów C1-INH innych niż osoczipochodny koncentrat (produkt leczniczy Berinert®) w ciągu 30 dni od badania lub planowanych w trakcie badania (dodatkowo zabronione było przyjmowanie jakiegokolwiek innego produktu C1-INH), - szczepienie w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania, - stany autoimmunologiczne wymagające leczenia immunosupresyjnego podczas badania, - wcześniejszy udział w badaniu koncentratu C1-INH, dla którego wyniki C1-INH-Ab zostały przesłane do Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków. Terapie towarzyszące zabronione w ostrej fazie leczenia (od 24 godzin przed

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - 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
					ustępowania objawów ataku i czas do ustąpienia ataku określone w przeliczeniu na atak i na pacjenta - profil bezpieczeństwa.	rozpoczęciem ataku do ustąpienia ataku) obejmowały jakiegokolwiek zatwierdzony lub eksperymentalny lek ukierunkowany na biologiczne mechanizmy działania C1-INH; świeżo mrożone osocze; atenuowane androgeny, kwas traneksamowy lub kwas aminokapronowy (dla osób wcześniej nieleczonych); lub zwiększone dawki tych leków (dla osób już otrzymujących takie leczenie).
Farkas i wsp., 2013 [74]	Jednoramienne, jednoośrodkowe (ośrodek leczenia HAE, Węgry), prospektywne badanie obserwacyjne, typu IVC[^] Czas badania: pod uwagę brano pacjentów zdiagnozowanych w ośrodku badania w latach 1992-2010 Sponsor: grant OTKA-NKTH 100886 Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji	Pacjenci pediatryczni (do 18 r.ż.) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy. <u>Liczebność grupy:</u> N=27 (27 spośród 50 chorych zrekrutowanych do badania wymagało podania koncentratu C1-INH, tj. doświadczyło ataku HAE w czasie trwania badania). Schemat podania: - koncentrat C1-INH podawany dożylnie w przypadku ostrego ataku HAE (500 j, a po zmianie ChPL – 20j/kg)	<u>Okres leczenia:</u> Doraźne przyjmowanie koncentratu C1-INH; <u>Okres obserwacji:</u> do ukończenia 18 roku życia przez pacjentów.	Brak danych.	- czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku, - czas do całkowitego ustąpienia ataku, - konieczność zastosowania kolejnej dawki leku; - ocena profilu bezpieczeństwa,	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek <18 lat, - rozpoznanie HAE typu I lub II i kliniczne objawy choroby, - pisemna zgoda na udział w badaniu; <u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.

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
	pełnotekstowej. Ocena w skali NICE: 5 punktów					
Kreuz i wsp. 2012 [75]	Jednoramienne, jednoośrodkowe (ośrodek leczenia w Niemczech), retrospektywne badanie obserwacyjne, typu IVC[^] Czas badania: pod uwagę brano pacjentów zdiagnozowanych do września 2010. Sponsor: CSL Behring, Niemcy. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Ocena w skali NICE: 5 punktów.	Pacjenci pediatryczni (od 7,0 do 17,7 r.ż., mediana 14,0 lat) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy (typu I) lub dysfunkcyjną formą inhibitora C1 esterazy (typu II). <u>Liczebność grupy:</u> N=20 (typ I – 16 pacjentów, typ II – 4 pacjentów), wcześniej poddawani terapii w ośrodku leczniczym, przestawieni na leczenie w warunkach domowych (15 pacjentów - leczenie na żądanie, 5 pacjentów - indywidualna terapia zastępcza). Schemat podania: - koncentrat C1-IHN (Berinert[®]) podawany dożylnie w przypadku ostrego ataku HAE - 500 albo 1000 j., w zależności od masy ciała pacjenta i jego klinicznej historii (w warunkach szpitalnych/przez lekarza 18 pacjentów otrzymywało dawkę 500 j, a 2 – 1000j, w	<u>Okres leczenia:</u> Doraźne przyjmowanie koncentratu C1-IHN. <u>Okres obserwacji:</u> mediana 3 lata w przypadku terapii prowadzonej w domu (zakres: 1,1-6,7 lat); ogółem 74,1 pacjento-lat, w czasie których wykonano 2400 podań leku	Wszyscy pacjenci ukończyli badanie.	- czas od początkowych objawów (pacjenci z indywidualną terapią zastępczą) albo od objawów obrzęku (pacjenci leczeni na żądanie) do podania leku; - czas od podania leku do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku; - liczba podań leku; - liczba ataków w obrębie krtani; - liczba dni hospitalizacji; - liczba dni nieobecności w szkole; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci pediatryczni z HAE (z więcej niż 1 poważnym atakiem na miesiąc), którzy po odbyciu szkolenia wykazali umiejętność samodzielnego podania leku, bądź ich rodzice wykazali się tą umiejętnością <u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - 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
		warunkach domowych u 19 pacjentów (w tym obu z atakiem w obrębie krtani) dawka pozostała niezmienną, u jednej pacjentki na indywidualnej terapii zastępczej dawka została zwiększona z 500 j do 1000 j ze względu na znaczący wzrost masy ciała).				

HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*); C1-INH – inhibitor C1 esteraazy; min. – minuty; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); IQR – zakres międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*); j. – jednostka; HAE QoL – kwestionariusz jakości życia w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (ang. *Hereditary Angioedema Quality of Life Questionnaire*); ; ^Modyfikacja AOTMiT na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996

Tabela 88. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [51]-[53], na podstawie danych z referencji [51].

Cecha		Badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [51]		
		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%)

Cecha		Badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [51]		
		Populacja ogólna		
		Grupa badana 10 j./kg m.c. N=39	Grupa badana 20 j./kg m.c. N=43	Grupa kontrolna N=42
Wskaźnik BMI średnia $\pm$ SD (zakres) [kg/m ²]		26,7 $\pm$ 5,29 (17–36)	27,0 $\pm$ 5,57 (18–40)	25,3 $\pm$ 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%)	-	-
Komentarz		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i przebiegu choroby.		

Tabela 89. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]–[55], na podstawie danych z referencji [54].

Cecha		Badanie Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998	
		Populacja ogólna – pacjenci zrandomizowani	
		Grupa badana Koncentrat C1-INH 25 j./kg N=18	Grupa kontrolna Placebo N=18
Wiek: średnia $\pm$ SD (zakres)		36,6 $\pm$ 11,8 (15; 60)	26,9 $\pm$ 16,2 (7; 70)
Płeć (mężczyźni/kobiety): n		8/10	9/9
Masa ciała: średnia $\pm$ SD (zakres)		74,8 $\pm$ 16,1 (53; 105)	60,9 $\pm$ 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 $\pm$ SD (zakres)		10,9 $\pm$ 13,8 (1; 50)	9,4 $\pm$ 7,9 (0; 25)
Poziom fizjologicznego inhibitora C1 (% względem poziomu prawidłowego): średnia $\pm$ SD (zakres)		10,6 $\pm$ 2,3 (7; 15)	11,1 $\pm$ 2,0 (10; 15)
Komentarz		Grupy ogólnie porównywalne pod względem cech demograficznych i przebiegu choroby.	
PACJENCI ZRANDOMIZOWANI, KTÓRZY STAWILI SIĘ NA LECZENIE Objawy		Grupa badana Koncentrat C1-INH 25 j./kg N=11 Liczba ataków, % wszystkich	Grupa kontrolna Placebo N=12 Liczba ataków, % wszystkich
Ból brzucha		42 (60,0%)	61 (63,5%)
Nudności lub wymioty		30 (42,9%)	35 (36,5%)
Obrzęk ramion		17 (24,3%)	23 (24,0%)

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Cecha	Badanie Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998	
	Populacja ogólna – pacjenci zrandomizowani	
	Grupa badana Koncentrat C1-INH 25 j./kg N=18	Grupa kontrolna Placebo N=18
Biegunka	18 (25,7%)	5 (5,2%)
Obrzęk twarzy	7 (10,0%)	16 (16,7%)
Obrzęk nóg	8 (11,4%)	13 (13,5%)
Trudności w połykaniu lub oddychaniu	4 (5,7%)	7 (7,3%)
Chrypa	1 (1,4%)	4 (4,2%)
Obrzęk moszny lub sromu	2 (2,9%)	3 (3,1%)
Obrzęk dróg oddechowych	0 (0%)	4 (4,2%)
Obrzęk w innych lokalizacjach	9 (12,9%)	6 (6,3%)
Brak danych	3 (4,3%)	5 (5,2%)
Całkowita liczba leczonych ataków*	70 (100%)	96 (100%)

*w ramach jednego ataku obserwowano więcej niż 1 objaw, stąd suma odsetków poszczególnych objawów nie jest równa 100%.

Tabela 90. Charakterystyka populacji ogólnej włączonej do badania o niższej wiarygodności o akronimie I.M.P.A.C.T.2 [53], [56]-[62], na podstawie danych z referencji [56] i [57]).

Cecha		Badanie I.M.P.A.C.T.2	
		N=57 (na podstawie referencji [57])	N=16 (na podstawie referencji [56]), pacjenci z obrzękiem krtani
Wiek: średnia $\pm$ SD (zakres) [lata]		31,9 $\pm$ 11,98 (10-53)	32,3 $\pm$ 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 $\pm$ SD (zakres) [kg/m ²]		26,9 $\pm$ 4,90 (18-38)	26,6 $\pm$ 4,12 (22-37)

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



Cecha		Badanie I.M.P.A.C.T.2	
		N=57 (na podstawie referencji [57])	N=16 (na podstawie referencji [56]), pacjenci z obrzękiem krtani
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%)	-

Tabela 91. Charakterystyka wiekowa populacji włączonej do badania o akronimie I.M.P.A.C.T.1 i I.M.P.A.C.T.2 [53], [56]-[62], na podstawie danych a refrencji [61].

Wiek	I.M.P.A.C.T.1* pacjenci/ataki, n (%) N=43	I.M.P.A.C.T.2		Łącznie
		Pacjenci, n (%) N=57	Ataki, n (%) N=1085	
10 do <18 lat	7 (16,3%)	9 (15,8%)	115 (10,6%)	16 pacjentów 122 ataki
≥18 lat	33 (76,7%)	48 (84,2%)	970 (89,4%)	81 pacjentów 1003 ataki
≥65 lat	3 (7,0%)	0	0	3 pacjentów 3 ataki

*pacjenci leczeni koncentratem inhibitora C1 esterazy.

Tabela 92. Charakterystyka subpopulacji pediatrycznej włączonej do badania o akronimie I.M.P.A.C.T.1 i I.M.P.A.C.T.2 [53], [56]-[62], na podstawie danych a referencji [61].

Pacjent	I.M.P.A.C.T.1 lub 2	Płeć	Wiek [lata]	Rasa	Typ HAE	Średnia masa ciała [kg]	Średni BMI [kg/m ²]
1	1	Żeńska	13	Biała	I	68,2	25,4
2	1	Żeńska	16	Biała	I	57,0	19,3
3	1	Żeńska	16	Biała	I	62,1	21,9
4	1	Męska	17	Biała	I	61,7	19,5
5	1	Żeńska	17	Biała	I	88,0	33,1
6	2	Żeńska	14	Inna	I	59,3	24,7
7	2	Żeńska	16	Biała	I	63,1	25,5
8	2	Żeńska	15	Biała	I	69,1	22,9
9	2	Męska	16	Biała	I	85,6	24,9

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Pacjent	I.M.P.A.C.T.1 lub 2	Płeć	Wiek [lata]	Rasa	Typ HAE	Średnia masa ciała [kg]	Średni BMI [kg/m ²]
10	2	Żeńska	13	Czarna	I	57,4	23,0
11	2	Męska	17	Biała	I	65,6	22,6
12	2	Męska	17	Biała	I	65,4	20,2
13	1+2	Męska	10	Biała	II	34,6	18,4
14	1	Męska	15	Biała	II	65,0	21,2
15	2	Żeńska	15	Biała	II	76,2	29,3

*pacjenci leczeni koncentratem inhibitora C1 esteraazy.

Tabela 93. Charakterystyka populacji włączonej do badania Squeglia i wsp., 2016 [63]/ Spanò i wsp., 2018 [64].

Parametr	Koncentrat C1-INH podawany w domu, n=25	Ikatybant podawany w domu, n=12	Koncentrat C1-INH podawany w warunkach szpitalnych, n=19	Razem, N=56
Kobiety, n (%)	14 (56,0)	8 (66,7)	12 (63,2)	34 (60,7)
Mężczyźni, n (%)	11 (44,0)	4 (33,3)	7 (36,8)	22 (39,3)
Wiek, średnia (±SD) [lata]	33,0 (19,0)	36,0 (11,5)	39,5 (24,2)	36 (19,6)
≥ 15 roku życia, n (%)	18 (72,0)	12 (100,0)	14 (73,7)	44 (78,6)
< 15 roku życia, n (%)	7 (28,0)	0 (0,0)	5 (26,3)	12 (21,4)
Wiek w momencie diagnozy, średnia (±SD), [lata]	20 (16,0)	30 (12,0)	26 (20,0)	25 (17,0)
Czas od postawienia diagnozy, średnia (zakres), [lata]	13,0 (8,0)	6,0 (6,0)	13,0 (12,0)	11 (9,0)
Nasilenie choroby, średnia (zakres)*	7,3 (3-10)	6,7 (4-9)	6,6 (3-10)	6,9 (3-10)
Czas odbywania leczenia w warunkach domowych, średnia (zakres), [miesiące]	25,1 (6-60)	32,7 (12-60)	-	-
Profilaktyka długoterminowa, n (%)	6 (24,0)	2 (16,7)	5 (26,3)	13 (23,2)

*ocena w oparciu o punktację Bygum i wsp. (ocena od 0-10, gdzie 10 reprezentuje najwyższy stopień nasilenia choroby); C1-INH – inhibitor C1 esteraazy; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

Tabela 94. Charakterystyka populacji włączonej do badania Dempster, 2018 [65].

Parametr		Pacjenci leczeni koncentratem inhibitora C1 esterazy, N=23
Wiek, średnia (SD), [lata]		37,8 (14,7)
Płeć żeńska, n (%)		17 (73,9)
HAE typ I, n (%)		22 (95,6)
HAE, typ II, n (%)		1 (4,3)
HAE o umiarkowanym nasileniu, n (%)		12 (52,2)
HAE o wysokim nasileniu, n (%)		11 (47,8)
n (%)		23 (100)
Inne, przyjmowane wcześniej leczenie, n (%)	Ikatybant (alternatywnie do C1-INH w leczeniu doraźnym)	12 (52,2)
	Danazol (profilaktycznie)	17 (73,9)
	Stanozolol (profilaktycznie)	2 (8,7)
	Oksandrolon (profilaktycznie)	1 (4,3)
	Kwas traneksamowy (profilaktycznie)	14 (60,9)
Wcześniejsze leczenie produktem Berinert® (fiolki 500 j.)	n (%)	21 (91,3)
	Zdarzenia niepożądane, n (%)	0 (0)
	Czas przygotowania/ wstrzyknięcia, średnia (SD), [minuty] (n=18)	16,9 (2,5)
	Czas szkolenia, średnia (SD), [minuty] (n=8)	55,6 (6,2)
	Czas do zmiany strategii terapeutycznej na Berinert® w fiolce 1 500 j., średnia (SD), [lata]	3,4 (3,9)
Obecne leczenie produktem Berinert® (fiolki 1 500 j.)	n (%)	23 (100)
	Zdarzenia niepożądane, n (%)	1 (4,3)
	Czas przygotowania/ wstrzyknięcia, średnia (SD), [minuty] (n=18)	11,1 (7,7)
	Czas szkolenia, średnia (SD), [minuty] (n=6)	45 (7,7)
	Czas do leczenia produktem Berinert® w fiolce 1 500 j., średnia (SD), [lata]	1 (0,49)

HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*); C1-INH – inhibitor C1 estereazy; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); j. – jednostka.

Tabela 95. Charakterystyka populacji włączonej do badania Demir i wsp. 2019 [66].

Parametr	Pacjenci, N=57
Płeć żeńska [%]	64

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Parametr		Pacjenci, N=57	
Wiek w momencie badania, średnia (SD), [lata]		38,11 (12,6)	
Wiek w momencie diagnozy, średnia (SD), [lata]		29,95 (13,85)	
Czas od wystąpienia pierwszych objawów do postawienia diagnozy, średnia (SD), [lata]		17,02 (12,95)	
Leczenie profilaktyczne (dana zol/kwas traneksamowy), n/N		39/1	
Liczba ataków w ostatnim roku, średnia	Brzuch	7,4	
	Twarz/ krtąń	5	
	Kończyny	9,1	
Liczba zastosowań C1-INH w ciągu ostatniego roku, średnia		6	
Czas stosowania C1-IN do momentu rozpoczęcia badania, średnia (SD), [lata]		4,07 (1,76)	
Parametry kliniczne		n	%
Objawy	Ból brzucha	57	100
	Obrzęk twarzy	48	84,2
	Obrzęk krtani	41	71,9
	Obrzęk kończyn	57	100
Objawy prodromalne	Ogółem	44	77,2
	Zmęczenie	20	35,08
	Nudności	14	24,56
	Mrowienie	12	21,05
	Ból	6	10,5
	Rozdrażnienie	3	5,26
	Inne	46	80,7
Czynniki indukujące ataki	Ogółem	56	98,24
	Stres	49	85,96
	Zmęczenie	23	40,35
	Uraz	42	73,68
	Czynniki hormonalne	16	28,07
	Infekcje	14	24,56
	Zabiegi chirurgiczne	10	17,56
	Leki	9	15,78

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



Parametr		Pacjenci, N=57	
Strategia doraźnego leczenia ataków	Podwyższenie dawki danazolu	7	12,38
	Koncentrat C1-INH	57	100
	Ikatybant	17	29,8
	Świeżo mrożone osocze	7	3,5

C1-INH – inhibitor C1 estreazy; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

Tabela 96. Charakterystyka populacji włączonej do badania Federici i wsp., 2018 [67].

Parametr		Pacjenci, N=133^
Wiek, średnia (SD), [lata]		43 (16,9)
Płeć żeńska, n(%)		85 (64)
HAE typ I, n (%)		126 (95)
Profilaktyka długoterminowa	Ogółem, n (%)	29 (22)
	Danazol, n	15
	Stanozolol, n	11
	Kwas traneksamowy, n	3
Liczba ataków w ciągu ostatniego roku (w przeliczeniu na 1 pacjenta), średnia (SD)	Średnia (SD)	11 (16)
	Mediana (IQR)	22 (14)
Częstość występowania ataków w ciągu roku, n(%)	1	21 (15,8)
	2-5	41 (30,8)
	6-10	30 (22,5)
	11-20	19 (14,3)
	21-30	9 (6,8)
	>30	13 (9,8)

^pod uwagę brano jedynie pacjentów, u których w okresie badania (tj. od 1 stycznia do 31 grudnia 2014 odnotowane zostały ataki HAE; IQR – zakres międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*)); HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*); C1-INH – inhibitor C1 estreazy; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

Tabela 97. Charakterystyka populacji włączonej do badania Zanichelli i wsp., 2015 [68].

Parametr		Pacjenci, N=227^
Płeć żeńska, %		63
Wiek, mediana (IQR)		43 (29-54)
Typ I HAE, %		90
Długoterminowe leczenie profilaktyczne, n	Androgeny atenuowane	48
	Kwas traneksamowy	14

^pod uwagę w analizie brani byli jedynie pacjenci, którzy zwrócili swoje dzienniki choroby; IQR – zakres międzykwartylowy; HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*).

Tabela 98. Charakterystyka populacji włączonej do badania Petraroli i wsp., 2015 [69].

Parametr		Pacjenci, N=17
Płeć żeńska, %		53
Wiek, średnia, [lata]		32,2
Populacja pediatryczna, n		5
Osoby > 17 roku życia		12
Forma domowego leczenia koncentratem C1-INH, n	Podawanie samodzielne	4
	Podawanie przez osobę bliską/ opiekuna	13

C1-INH – inhibitor C1 esterazy.

Tabela 99. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie SABHA (Zanichelli i wsp., 2018) [70].

Parametr		Koncentrat inhibitora C1 esterazy, N=20
Wiek, mediana (IQR), [lata]		42 (39-49)
Płeć żeńska, n (%)		12 (60)
Pochodzenie etniczne (kaukaskie), n (%)		19 (95)
Wiek w momencie postawienia diagnozy, mediana (IQR)		18,5 (13-32)
HAE typ I		20 (100)
Profilaktyka długoterminowa, n (%)	Ogółem	6 (30)
	Androgeny	5 (83,3)
	Antyfibrynolityki	1 (16,7)

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



Parametr	Koncentrat inhibitora C1 esterazy, N=20
	Koncentrat C1-INH
	0 (0)
Wcześniejsza strategia leczenia ataków HAE, n (%)	Koncentrat C1-INH
	18 (90)
	Ikatybant
	12 (60)

C1-INH – inhibitor C1 esterazy; IQR – zakres międzykwartyłowy (ang. interquartile range); HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*).

Tabela 100. Charakterystyka populacji włączonej do badania Fox i wsp. 2017 [71].

Parametr	Pacjenci, N=10
Wiek w momencie zarejestrowania ciąży w bazie danych, zakres	16-40
Typ I HAE, n/N	9/10
Pochodzenie etniczne (kaukaskie), n/N	9/10

HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*).

Tabela 101. Charakterystyka populacji włączonej do badania Busse i wsp., 2017 [72].

Parametr		Koncentrat inhibitora C1 esterazy, N=39	
		Dzieci (do 12 r.ż.) n=18	Młodzież (>12 - <17 r.ż.) n=21
Wiek, średnia (SD), [lata]		8,8 (1,8)	14,1 (1,6)
Płeć żeńska, n (%)		11 (61,1)	10 (47,6)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Kaukaskie	16 (88,9)	20 (95,2)
	Afro-amerykańskie	2 (11,1)	0
	Latynoskie (pochodzenia innego niż kaukaskie)	0	1 (4,8)
BMI, średnia (SD), [kg/m²]		19,9 (4,9)	22,9 (4,4)
Użycie koncentratu C1-INH, n (%)	Doraźne	15 (83,3)	16 (76,2)
	Krótkoterminowa profilaktyka	1 (5,6)	0
	Doraźne + profilaktyka krótkoterminowa	2 (11,1)	5 (23,8)
Administracja, n (%)	Poza ośrodkiem opieki medycznej (przynajmniej raz)	13 (72,2)	19 (90,5)
	W ośrodku opieki medycznej	5 (27,8)	2 (9,5)

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); C1-INH – inhibitor C1 esterazy; BMI – *Body Mass Index*.

Tabela 102. Charakterystyka populacji włączonej do badania Farkas i wsp., 2016 [73].

Parametr		Koncentrat inhibitora C1 esteraazy, N=46
Płeć żeńska, %		69,9
Pochodzenie etniczne (kaukaskie), %		100
HAE typ I		82,6
Wiek, [lata]	Średnia (SD)	38,9 (14,4)
	Zakres	14-78
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		25,0 (4,8)
Czas od diagnozy, średnia (SD), [lata]		11,0 (7,6)
Liczba ataków HAE w ostatnich 6 miesiącach, średnia		4,3
Obszar ataków odnotowanych w ciągu ostatnich 6 miesięcy, %	Obwodowe	87,0
	Brzuch	60,9
	Krtań	10,9
	Twarz	23,9

BMI – *Body Mass Index*; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*).

Tabela 103. Charakterystyka populacji włączonej do badania Farkas i wsp., 2013 [74]

Parametr		Koncentrat inhibitora C1 esteraazy, N=27
Administracja koncentratu, %	W domu	72
	W placówce medycznej	28
Wiek, mediana (IQR), [lata]	W momencie diagnozy	8 (4,5-11,5)
	W momencie wystąpienia pierwszych objawów	5 (2,8 – 10)
Wiek w momencie pierwszego podania koncentratu C1-INH, [lata]	Średnia (zakres)	12, 4 (6-18)
	Mediana (IQR)	12 (9-16)

IQR – zakres międzykwartylowy (ang. *interquartile range*); HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*); C1-INH – inhibitor C1 esteraazy;

Tabela 104. Charakterystyka populacji włączonej do badania Kreuz i wsp., 2012 [75].

Parametr		Pacjenci leczeni koncentratem inhibitora C1 esterazy, N=20
Wiek, mediana (zakres) [lata]		14,0 (7,0-17,7)
Płeć żeńska, n (%)		13 (65)
HAE typ I, n (%)		16 (80)
HAE, typ II, n (%)		4 (20)
Leczenie domowe, n(%)	Leczenie na żądanie	15 (75)
	Indywidualna terapia zastępcza	5 (25)
Leczenie domowe, wiek, mediana (zakres) [lata]	Leczenie na żądanie	13,2 (7,0-17,7)
	Indywidualna terapia zastępcza	14,5 (10,5-16,8)
Leczenie domowe, HAE typ I – typ II, n	Leczenie na żądanie	12-3
	Indywidualna terapia zastępcza	4-1
Wykonywanie infuzji, n	Samodzielnie	6
	Przez rodzica	14

HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*).

14.4.3.CHARAKTERYSTYKA BADAŃ DLA IKATYBANTU

Tabela 104. Charakterystyka badań dla ikatybantu uwzględnionych w analizie klinicznej.

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 randomizowane						
Badanie o akronimie FAST-1 (populacja ogólna) [76]-[78]	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe (26 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Kambodii, Australii, Argentynie), międzynarodowe w układzie równoległym, typu IIA⁺, <i>superiority</i>. Czas trwania badania: 2004–2008. Sponsor: Jerini AG. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej wraz z załącznikami. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: Niskie/niejasne.	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy. Liczebność grup: <i>populacja ITT: N=56.</i> <u>Grupa badana:</u> ikatybant 30 mg, wstrzyknięcie podskórne N=27. <u>Grupa kontrolna:</u> placebo, podskórnie, N=29. Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku. Każdy pacjent, u którego wystąpił kolejny napad o nasileniu na tyle poważnym, że wymagał leczenia, został włączony do otwartej fazy przedłużenia badania i otrzymał ikatybant. Pacjenci z potencjalnie zagrażającym życiu obrzękiem naczynioruchowym krtani byli również leczeni ikatybanantem w badaniu	<u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego. <u>Okres obserwacji:</u> 5 dni dla skuteczności (lub do momentu ustąpienia objawów), 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 zależności od ich	<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, - w przypadku kobiet w wieku rozrodczym – negatywny wynik testu ciążowego lub w czasie badania stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych; - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu; - w przypadku pacjentów jedynie z objawami brzuszno- i/lub skórno- – wynik nasilenia ataku w momencie randomizacji wynoszący ≥30 mm w skali VAS. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - inny niż dziedziczny typ obrzęku naczynioruchowego, - uczestnictwo w innym badaniu lub stosowanie innego leku eksperymentalnego

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
		otwartym (fazie przedłużonej). Jednocześnie leki na inne schorzenia były dozwolone, jeśli nie kolidowały z celami badania. Terapia ratunkowa (tj. Koncentratem inhibitora esterazy C1, środkami przeciwwymiotnymi lub opiatami) w celu złagodzenia jakichkolwiek objawów była dozwolona, ale wstrzymana na tak długo, jak to możliwe (najlepiej do 8 lub 9 godzin po podaniu badanego leku).			umiejscowienia, - czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w zależności od ich nasilenia. - <u>profil bezpieczeństwa</u>	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, - historia chorób wieńcowych (w szczególności stwierdzenie dławicy piersiowej lub choroby niedokrwiennej serca), - zastoinowa niewydolność serca, - stan psychiczny pacjenta, który w opinii prowadzącego badania uniemożliwia zrozumienie natury, celu i konsekwencji prowadzonego badania klinicznego, - ciąża i/lub karmienie piersią; - możliwy brak współpracy z badaczami w trakcie badania.
Badanie o akronimie FAST-2 (populacja ogólna) [76]-[78]	RCT, III fazy, podwójnie zamaskowane, podwójnie zaślepione (ang. <i>double-dummy</i>), wieloośrodkowe, (39 ośrodków w Niemczech, Francji, Wielkiej Brytanii, Izraelu, Węgrzech, Włoszech, Litwie, Polsce, Szczecji, Szwajcarii, Austrii, Irlandii), międzynarodowe w	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 wstrzyknięcie podskórne (plus placebo kwasu traneksamowego doustnie) N=36, <u>Grupa kontrolna:</u> kwas traneksamowy doustnie 3g/dzień przez 2 dni (plus placebo ikatybantu –	<u>Okres leczenia:</u> nie podano dokładnie (podanie doraźne dawki leku w przypadku ikatybantu, 2 dni dla kwasu traneksamowego). <u>Okres obserwacji:</u> w okresie leczenia ataku obrzęku aż do czasu, gdy lekarz uznał, że pacjent może wrócić do normalnych	Brak	- skuteczność kliniczna – punkty końcowe analogiczne jak w badaniu FAST-1; - profil bezpieczeństwa.	<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 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, - w przypadku kobiet w wieku rozrodczym – negatywny wynik testu ciążowego lub w czasie badania stosowanie skutecznych

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
	układzie równoległym, typu IIA⁺, <i>superiority</i>. Czas trwania badania: 2005-bd. Sponsor: Jerini AG. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej wraz z załącznikami. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: Niskie/niejasne.	wstrzyknięcie podskórne) N=36. Schemat podania: jednorazowa dawka w formie iniekcji w przypadku ikatybantu oraz 3g/dzień przez 2 dni - doustnie w przypadku kwasu traneksamowego. Każdy pacjent, u którego wystąpił kolejny napad o nasileniu na tyle poważnym, że wymagał leczenia, został włączony do otwartej fazy przedłużenia badania i otrzymał ikatybant. Pacjenci z potencjalnie zagrażającym życiu obrzękiem naczynioruchowym krtani byli również leczeni ikatybanantem w badaniu otwartym (fazie przedłużonej). Jednocześnie leki na inne schorzenia były dozwolone, jeśli nie kolidowały z celami badania. Terapia ratunkowa (tj. Koncentratem inhibitora esterazy C1, środkami przeciwwymiotnymi lub opiatami) w celu złagodzenia jakichkolwiek objawów była dozwolona, ale wstrzymana na tak długo, jak to możliwe (najlepiej do 8 lub 9 godzin po podaniu badanego leku).	obowiązków.			metod antykoncepcyjnych; - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu; - w przypadku pacjentów jedynie z objawami brzuszными i/lub skórnymi – wynik nsilenia ataku w momencie randomizacji wynoszący ≥ 30 mm w skali VAS. Kryteria wykluczenia: - inny niż dziedziczny typ obrzęku naczynioruchowego, - uczestnictwo w innym badaniu 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 kwasu traneksamowego w ciągu tygodnia przed pojawianiem się ataku obrzęku; - stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, - przeciwwskazania do stosowania kwasu traneksamowego; - historia chorób wieńcowych (w szczególności stwierdzenie dławicy piersiowej lub choroby niedokrwiennej serca), - zastoinowa niewydolność serca, - poziom kreatyniny w surowicy ≥ 250 $\mu\text{mol/l}$; - poważne schorzenia współistniejące, mogące w ocenie badacza

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
						stanowiąc przeciwwskazanie do uczestnictwa w badaniu; - stan psychiczny pacjenta, który w opinii prowadzącego badania uniemożliwia zrozumienie natury, celu i konsekwencji prowadzonego badania klinicznego, - ciąża i/lub karmienie piersią; - możliwy brak współpracy z badaczami w trakcie badania.
Badanie o akronimie FAST-3 (populacja ogólna) [79]-[83]	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: 07.2009-07.2012. Sponsor: Jerini AG/ Shire Human Genetic Therapies Inc. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esteraży. Liczebność grup: <i>populacja ITT: N=93</i> <u>Grupa badana:</u> ikatybant 30 mg wstrzyknięcie podskórne, N=46, <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (izotoniczny, buforowany octanem roztwór o pH 5,5) N=47. <i>Populacja bezpieczeństwa: N=92</i> <u>Grupa badana:</u> ikatybant 30 mg wstrzyknięcie podskórne, N=46, <u>Grupa kontrolna:</u> placebo N=46. Pacjenci z poważnymi atakami krtaniowymi dostawali ikatybant w sposób niezaślepiony (część otwarta badania) Schemat podania: jednorazowa dawka w	<u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego. <u>Okres obserwacji:</u> 14 dni dla skuteczności, 24 tygodnie dla bezpieczeństwa (dane dotyczące zdarzeń niepożądanych podano po 16 dniach).	Osoby utracone z badania: 1 pacjent zrandomizowany do grupy przyjmującej placebo ze względu na ciężki atak krtaniowy otrzymał ikatybant i trafił do fazy otwartej badania	<u>Skuteczność:</u> - 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 7-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 terapii	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I lub II (poziom inhibitora C1 esteraży <50% poziomu prawidłowego, niedobór składowej C4, choroba w wywiadzie rodzinnym, charakterystyczne objawy ataku lub nawracające ataki obrzęku), - wiek ≥ 18 lat; - 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, - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - 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,

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
	pełnotekstowych. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: Niskie/niejasne.	przypadku ostrego ataku obrzęku. Dozwolone było ciągłe stosowanie atenuowanych androgenów (tylko stabilna lub zmniejszona dawka); jednak stosowanie metod leczenia ostrych napadów HAE było zabronione, chyba że w ramach leczenia ratunkowego. Dopuszczono terapię ratunkową, w tym siarczan morfiny lub równoważny niskodawkowy lek narkotyczny, leki przeciwwymiotne, świeżo mrożone osocze, epinefrynę, koncentrat C1-INH i niesteroidowe leki przeciwzapalne.			ratunkowej, - profil bezpieczeństwa.	- poważne choroby współistniejące, - ciąża lub laktacja.
Badania o niższej wiarygodności						
Kontynuacja badania o akronimie FAST-1 – faza otwarta (OLE) [81], [76]	Otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, jednoramienne badanie prospektywne, podtyp IID ⁺ . Czas trwania badania: marzec 2005-marzec 2008. Sponsor: Jereni AG/Shire i częściowo z grantu NIH MOI	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy (uwzględniono pacjentów leczonych wcześniej w badaniu FAST-1, a także 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 lub pacjentów z potencjalnie	<u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego (leczono kilka ataków u jednego pacjenta). <u>Okres obserwacji:</u> Do 14 dni po każdym ataku obrzęku (jeden z pacjentów był obserwowany maksymalnie przez 2 lata)	Żadnego pacjenta nie utracono z okresu obserwacji. Ogółem 35/72 chorych porzerwało udział w badaniu: 28 w populacji podlegającej ocenie bezpieczeństwa,	- 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, - konieczność stosowanie terapii ratunkowej; - profil bezpieczeństwa.	Kryteria włączenia i wykluczenia były podobne jak w badaniu RCT FAST-1. <u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I lub II (czynnościowy lub immunogeny niedobór inhibitora C1 esterazy potwierdzony w laboratorium centralnym lub przez historię medyczną), - atak w okolicy skóry, brzucha i / lub krtani na tyle ciężki, że uzasadnia leczenie, - wiek ≥18 lat, - pisemna, świadoma zgoda na udział w 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
	RR-00051 (badanie FAST-1). Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowych. Ocena w skali NICE: 7 punktów	zagrożającym życiu atakiem krtaniowym). Liczebność grupy: <u>Grupa badania:</u> ikatybant w dawce 30 mg, wstrzyknięcie podskórne, N=72. Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku. Dodatkowe podanie ikatybantu (30 mg) było dozwolone gdy objawy obrzęku uległy pogorszeniu w ciągu 48 godzin od pierwszego podania (do maksymalnie 3 dawek w odstępie co najmniej 6 godzin). Objawy ataku, które uległy pogorszeniu po 48 godzinach uznawano za nowy atak. Leczenie ratunkowe (np. inhibitory C1 esterazy, leki przeciwwymiotne lub opiaty) były dozwolone w celu złagodzenia obrzęku.		2 chorych z atakami krtaniowymi i 5 chorych, którzy nie otrzymali terapii w fazie kontrolowanej.		- wszyscy pacjenci, którzy doświadczyli ataku, który był wystarczająco ciężki, wymagający leczenia i nie otrzymali leczenia terapią zastępczą, w tym produktami w ciągu 3 dni od początku ataku, i kwalifikowali się do leczenia ikatybanem w fazie OLE badania; wynik w skali VAS ≥ 30 mm nie była warunkiem wstępnym. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - inny niż dziedziczny typ obrzęku naczynioruchowego, - ciężkie schorzenia współistniejące, ciąża lub okres karmienia piersią; - stosowanie leków przeciwbólowych na początku ataku obrzęku, - stosowanie C1-INH w okresie 3 dni przed atakiem obrzęku lub terapii inhibitorami konwertazy angiotensyny.
Kontynuacja badania o akronimie FAST-2 – faza otwarta (OLE) [82], [76]	Otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, jednoramienne badanie prospektywne, podtyp IID [^] .	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy (uwzględniono pacjentów leczonych w badaniu FAST-2, a także pacjentów, którzy zostali zrekrutowani do badania o	<u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego (leczono kilka ataków u jednego pacjenta). <u>Okres obserwacji:</u> Do 24 tygodni w	Brak danych.	- czas do wystąpienia istotnej klinicznie poprawy stanu pacjenta, - czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta,	Kryteria włączenia i wykluczenia były podobne jak w badaniu RCT FAST-2. <u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I lub II, z atakami w obrębie skóry, brzucha lub krtani o nasileniu wymagającym leczenia;

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
	Czas trwania badania: marzec 2005-marzec 2008. Sponsor: Jereni AG/Shire. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Ocena w skali NICE: 7 punktów	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, wstrzyknięcie podskórne, N=54. Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku. Dodatkowe podanie ikatybantu (30 mg) było dozwolone gdy objawy obrzęku uległy pogorszeniu w ciągu 48 godzin od pierwszego podania (do maksymalnie 3 dawek w odstępie co najmniej 6 godzin). Objawy ataku, które uległy pogorszeniu po 48 godzinach uznawano za nowy atak. Leczenie ratunkowe (np. inhibitory C1 esterazy, leki przeciwwymiotne lub opiaty) były dozwolone w celu złagodzenia obrzęku.	przypadku bezpieczeństwa.		- czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku, - konieczność stosowania leczenia ratunkowego; - profil bezpieczeństwa.	- wiek ≥ 18 lat, - nasilenie obrzęku w VAS ≥ 30 mm nie było warunkiem wstępnym włączenia do badania; - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - inny niż dziedziczny typ obrzęku naczynioruchowego, - poważne choroby współistniejące; - ciąża lub karmienie piersią; - 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.
Kontynuacja badania o akronimie FAST-3 –	Otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, jednoramienne	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy	<u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego (leczono	Brak danych.	- czas do wystąpienia istotnej klinicznie poprawy stanu pacjenta, - czas do wystąpienia	Kryteria włączenia i wykluczenia były podobne jak w badaniu RCT FAST-3. Po leczeniu pierwszego ataku w fazie RCT badania FAST-3 pacjenci mogli uczestniczyć

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
faza otwarta (OLE) [83], [79], [80]	badanie prospektywne, podtyp IID[^]. Czas trwania badania: brak danych (podano jedynie daty rozpoczęcia i zakończenia terapii w przypadku pacjentów z badania FAST-3) Sponsor: Shire. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowych. Ocena w skali NICE: 7 punktów	(uwzględniono również pacjentów, z ciężkimi obrzękami krtaniowymi, którzy nie zostali zrandomizowani do badania o akronimie FAST-3). Liczebność grupy: <u>Grupa badania:</u> ikatybant w dawce 30 mg, wstrzyknięcie podskórne, N=88. Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku. Maksymalnie dopuszczono podanie 3 dawek ikatybantu w leczeniu pojedynczego ataku za zgodą badacza. Dozwolone było stosowanie terapii ratunkowych w przypadku ostrego ataku HAE (np. stosowanie morfiny lub niskich dawek leków narkotycznych, przeciwwymiotnych, świeżo mrożonego osocza, inhibitorów C1 esterazy, niesteroidowych leków przeciwzapalnych).	kilka ataków u jednego pacjenta). <u>Okres obserwacji:</u> Dla skuteczności: 5 dni; dla bezpieczeństwa: 16 dni.		pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku, - czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku, - konieczność stosowanie leków ratunkowych; - profil bezpieczeństwa.	w fazie OLE, w której leczono kolejne ataki HAE. <u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat; - zdiagnozowany dziedziczny obrzęk naczynioruchowy typu I lub II; - atak HAE umiarkowany do poważnego zlokalizowany w obrębie skóry lub brzucha lub łagodny do umiarkowanego obrzęk krtaniowy; - w fazie otwartej uczestniczyli dodatkowo pacjenci z poważnym obrzękiem krtaniowym. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak danych.
Farkas i wsp. 2012 [84]	Otwarte (brak danych na temat liczby ośrodków), jednoramienne badanie	Populacja pacjentów ze zdiagnozowanymi ostrymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II (bez względu na	<u>Okres leczenia:</u> lek podawano po każdym wystąpieniu ostrego napadu dziedzicznego	Brak danych.	- czas od podania ikatybantu do wystąpienia poprawy symptomów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek powyżej 18 lat (pacjenci dorośli), - zdiagnozowane ostre napady dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II (bez względu na rodzaj napadu)

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
	prospektywne, podtyp IVC^. Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: Shire Human Genetic Therapies, Inc. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Ocena w skali NICE: 4 punkty.	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. Terapie dodatkowe: w przypadku 1 pacjenta, u którego stwierdzono nawrót napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego po upływie 48 godzin od podania ikatybantu zastosowano 500 UI koncentratu inhibitora esteraazy C1.	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.		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 naczynioruchowego(nowy napad w innej lokalizacji, który występuje po upływie 48 godzin) - profil bezpieczeństwa.	- wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu klinicznym. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.
Bork i wsp. 2007 [85]	Otwarte, wieloośrodkowe (3 ośrodki w Niemczech), badanie prospektywne, podtyp IVC^ Czas trwania badania: przeprowadzone w	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 grupy: N=15 (20 ostrych napadów dziedzicznego	<u>Okres leczenia:</u> lek podawano po każdym wystąpieniu ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. <u>Okres obserwacji:</u> nie podano szczegółowego opisu	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	<u>Kryteria włączenia:</u> - 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,

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
	latach 2003-2004. Sponsor: Brak danych. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Ocena w skali NICE: 7 punktów.	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 postaci 0,5 godzinnych wlewów dożylnych. Grupa 4: ikatybant w dawce 30 mg podawany podskórnie w okolicach dolnej części brzucha. <u>Grupa 5:</u> ikatybant w dawce 45 mg podawany podskórnie w okolicach dolnej części brzucha. Terapie dodatkowe: w przypadku nawrotów 5 napadów obrzęku zastosowano	okresu obserwacji.		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, - konieczność stosowania leczenia ratunkowego; - profil bezpieczeństwa.	- obecność napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w umiarkowanym do ciężkiego stopnia nasilenia bez względu na lokalizacji (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. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - 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, - pacjenci z nabytym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym deficytem C1-INH.

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
		terapię koncentratem inhibitora C1 (Berinert P®) w dawce 1 000 U (nawrót 3 napadów) lub 500 U (nawrót 2 napadów).				
Maurer i wsp. 2013/2014 [86]-[87]	Badanie obserwacyjne, otwarte, (Icatibant Outcome Survey), prospektywne, wieloośrodkowe, międzynarodowe (38 ośrodków w 9 krajach), międzynarodowe, bez grupy kontrolnej, podtyp IVC bez grupy kontrolnej. Czas trwania badania: lipiec 2009 - luty 2012 [86]; [87] lipiec 2009-marzec 2013. Sponsor: Shire. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowych. Ocena w skali NICE: 6 punktów.	Pacjenci z atakami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I i II. Liczebność grupy: N=310 (populacja ogólna [86]; 102 pacjentów z atakami niekrztaniowymi [87]). Schemat podania: ikatibant w dawce 30 mg podawany podskórnie W referencji [87] pacjenci podawali sobie lek samodzielnie lub lek podawany był przez pracowników służby zdrowia.	<u>Okres leczenia:</u> lek podawano po każdym wystąpieniu ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. <u>Okres obserwacji:</u> Brak danych; dane pacjentów były analizowane co 6 miesięcy.	Brak danych.	- czas dokonania pierwszej iniekcji, czas do ustąpienia objawów ataku, - czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku, - czas trwania ataku.	<u>Kryteria włączenia [86]:</u> - pacjenci z HAE typu I lub II leczeni ikatibantem, dla których dostępne były dane z rejestru IOS (Icatibant Outcome Survey). <u>W referencji [87] uwzględniono dane dla pacjentów z atakami niekrztaniowymi, leczonymi w czasie do 12 godzin od wystąpienia objawów obrzęku (część pacjentów uczestniczyła wcześniej w badaniu FAST-3).</u> <u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak danych.
Aberer i wsp. 2014	IIIb fazy, badanie otwarte,	Pacjenci z atakami dziedzicznego obrzęku	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych.	Brak danych.	- czas do ustąpienia objawów obrzęku,	<u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym HAE.

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
[88]	prospektywne, wieloośrodkowe (23 ośrodki), jednoramienne, międzynarodowe, podtyp IID[^]. Czas trwania badania: od 25 września 2009 do 22 czerwca 2011 roku. Sponsor: Shire. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Ocena w skali NICE: 7 punktów.	naczynioruchowego typu I i II. Liczebność grupy: N=97+19. Schemat podania: Jednorazowa dawka 30 mg ikatybantu podawanego samodzielnie (po przeszkoleniu), we wstrzyknięciu podskórnym. W przypadku niezadowalającej skuteczności ikatybantu możliwe było podanie kolejnej dawki lub zastosowanie terapii ratunkowych (np. koncentratu inhibitora C1 estrazy).	<u>Okres obserwacji:</u> 28 dni dla bezpieczeństwa.		- konieczność stosowanie terapii ratunkowych; - ocena satysfakcji z leczenia; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria wykluczenia:</u> - rozpoznanie innego obrzęku naczynioruchowego niż HAE typu I lub II, - choroby tętnic wieńcowych w szczególności niestabilna dławica piersiowa, ciężka choroba niedokrwienna serca), - zastoinowa niewydolność serca, - przebyty udar w ciągu ostatnich 6 miesięcy, - ciąża lub karminie piersią.
Boccon-Gibod i wsp. 2012 [89]	Badanie otwarte, (brak danych na temat liczby ośrodków) bez grupy kontrolnej, prospektywne. Podtyp badania: IVC[^]. Czas trwania badania: od stycznia do października 2010.	Pacjenci z atakami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I, II lub III, którzy wcześniej byli leczeni ikatybantem przez profesjonalistów medycznych w przypadku co najmniej jednego ostrego ataku, N=15 (w tym 7 z HAE typu I) Schemat podania: Jednorazowa dawka 30 mg ikatybantu podana samodzielnie	<u>Okres leczenia:</u> lek podawano po każdym wystąpieniu ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. <u>Okres obserwacji:</u> 24 godziny.	Brak danych.	- czas do wystąpienia ataku i podanie ikatybantu poprzez samo iniekcję, - czas do pierwszego ustąpienia objawów ataku, - czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku, - konieczność zastosowania leczenia ratunkowego,	<u>Kryteria włączenia:</u> - chorzy którzy mieli podany ikatybant przez profesjonalistów medycznych w przypadku co najmniej jednego ataku i byli przeszkoleni do samodzielnego podania leku. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.

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
	Sponsor: Shire Human Genetic Therapies, Inc. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Ocena w skali NICE: 5 punktów.	przez chorego w iniekcji podskórnej w brzuch. Pacjenci mieli możliwość zastosowania terapii ratunkowej (ikatybantu lub innego leku, np. koncentratu inhibitora C1 esteraazy)			- jakość życia; - profil bezpieczeństwa.	
Campos i wsp. 2014 [90]	Badanie prospektywne, otwarte (brak danych na temat liczby ośrodków), eksperymentalne, kohortowe, jednoramienne, podtyp IID^ Czas trwania badania: od sierpnia 2011 do lutego 2012. Sponsor: brak. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.	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 (podawanie przez personel medyczny).	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych. <u>Okres obserwacji:</u> Brak danych.	Brak danych.	- czas do ustąpienia objawów ataku, - czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku, - konieczność stosowania terapii ratunkowej; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci, - potwierdzona diagnoza HAE; - dobrze udokumentowaną historię pobytu w przychodniach, zgodnie z wytycznymi brazylijskimi. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - inne typu obrzęku naczynioruchowego (np. indukowany inhibitorami konwertazy angiotensyny czy hormonami); - wiek powyżej 65 lat, - ciąża.

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 NICE: 4 punkty					
Krause i wsp. 2010 [91]	Badanie obserwacyjne – opis przypadków, podtyp IVC[^] Czas trwania badania: prawdopodobnie od 2008. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Ocena w skali NICE: nie dotyczy	Pacjenci z atakami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, N=6. Schemat podania: 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.	<u>Kryteria włączenia:</u> A. Pacjentka ze zdiagnozowanymi ostrymi napadami dziedzicznego obrzęku, naczynioruchowego typu II, N=1. B. Pacjenci z deficytem inhibitora esteraazy C1, u których stwierdzono co najmniej 1 napad dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w ciągu ostatnich 12 miesięcy, N=5. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.
Maurer i wsp., 2019 [92]	Wieloośrodkowe (7 ośrodków niemieckich i centra z Austrii, Brazylii, Czech, Danii, Francji, Grecji, Izraela, Włoch, Hiszpanii, Szwecji i Wielkiej Brytanii), jednoramienne, retrospektywne, badanie obserwacyjne typu	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esteraazy. <u>Liczebność podgrup:</u> - ośrodki niemieckie: n=93 - ośrodki europejskie: n=592 Schemat podania: podanie ikatybantu w przypadku ostrego ataku HAE	<u>Okres leczenia:</u> w ramach leczenia doraźnego. <u>Okres obserwacji:</u> b.d	W zakresie wyników w odniesieniu do skuteczności ikatybantu pod uwagę brano wyłącznie informacje dotyczące pacjentów z pełnymi danymi o przebiegu napadów:	- czas do podania ikatybantu, - czas trwania ataku, - czas do ustąpienia objawów ataku; - konieczność stosowania leczenia ratunkowego; - porównanie wyników w populacji niemieckiej vs innych krajów.	<u>Kryteria włączenia:</u> - diagnoza HAE wywołanego niedoborem inhibitora C1 esteraazy <u>Kryteria wykluczenia:</u> - b.d.

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
	IVC^. Czas badania: pod uwagę brano dane zebrane od lipca 2009 do stycznia 2017 oraz dane dotyczące ataków występujących w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania. Sponsor: Shire GmbH. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Badanie zarejestrowane (NCT01034969) Ocena w skali NICE: 4 punkty			- 160 ataków u 42 niemieckich pacjentów, - 1442 ataków u 251 pacjentów z innych krajów		
Zanichelli i wsp., 2017 [93]	Wieloośrodkowe (47 ośrodków z 11 krajów), jednoramienne badanie typu IVC^ Czas badania: Dane zebrane od 557 pacjentów	Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym (dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, HAE z prawidłowym poziomem C1-INH, obrzęk naczynioruchowy związany z inhibitorem konwertazy angiotensyny, idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy, nabyty obrzęk	<u>Okres leczenia:</u> w ramach leczenia doraźnego <u>Okres obserwacji:</u> Od włączenia do bazy <i>Icatybant Outcome Survey</i> pacjenci	Brak informacji odnoszących się do utraty pacjentów z badania (prawdopodobnie wszyscy ukończyli badanie)	- profil bezpieczeństwa	<u>Kryteria włączenia:</u> - kwalifikujący się pacjenci otrzymywali obecnie lub byli kandydatami do stosowania ikatybantu <u>Kryteria wykluczenia:</u> - b.d.

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
	włączonych do bazy między lipcem 2009 i lutym 2015. Sponsor: Shire Development, LLC. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Badanie zarejestrowane (NCT01034969) Ocena w skali NICE 5 punktów	naczynioruchowy). Chociaż stosowanie w ciąży i <i>off label</i> (zdefiniowane jako pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym innym niż HAE typu I / II lub występowanie AE u pacjentów w wieku <18 lat) odnotowywane były w bazie danych, występujące w tych grupach zdarzenia niepożądane przeanalizowane zostały osobno. <u>Liczebność grup:</u> N=557. Schemat podania: podanie ikatybantu w przypadku ostrego ataku HAE	obserwowany byli przez średnio 2,97 (SD=1,42) lata (<1 rok-10,2%; 1–2 lata-19,4%; 2–3 lata-17,2%; 3–4 lata-24,1%; 4–5 lat-26% i ≥5 lat-3,1%). W sumie pacjentów obserwowano przez 1655,2 pacjentolat. Dane zbierane były z pomocą lekarzy prowadzących poszczególnych pacjentów, przy czym wizyty kontrolne zalecane były co 6 miesięcy (częstotliwość ta nie była jednak obligatoryjna)			
Fernandez de Rojas i wsp., 2015 [95]	Wieloośrodkowe (Austria, Dania, Francja, Niemcy, Grecja, Izrael, Włochy, Hiszpania, Szwecja i Wielka Brytania), jednoramienne, retrospektywne, badanie obserwacyjne typu IVC[^].	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I i II. <u>Liczebność grupy:</u> N=170. Schemat podania: podanie ikatybantu w przypadku ostrego ataku HAE.	<u>Okres leczenia:</u> w ramach leczenia doraźnego <u>Okres obserwacji:</u> b.d. Dane zbierane były z pomocą lekarzy prowadzących poszczególnych pacjentów, przy	Brak informacji odnoszących się do utraty pacjentów z badania (prawdopodobnie wszyscy ukończyli badanie),	- czas do podania leku (definiowany jako czas od początku ataku do pierwszego wstrzyknięcia ikatybantu), - czas do ustąpienia objawów ataku (definiowany jako czas od wstrzyknięcia ikatybantu do ustąpienia objawów) i czas trwania ataku (definiowany jako	<u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznanie HAE typu I lub II potwierdzone klinicznie w badaniach laboratoryjnych (stężenie i aktywność C1-INH) - stosowanie ikatybantu <u>Kryteria wykluczenia:</u> - b.d.

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
	Czas badania: Brano pod uwagę dane zebrane od lutego 2008 do grudnia 2012 roku. Sponsor: Shire Development, LLC. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Badanie zarejestrowane (NCT01034969) Ocena w skali NICE: 5 punktów		czym wizyty kontrolne zalecane były co 6 miesięcy (częstotliwość ta nie była jednak obligatoryjna)		całkowity czas od początku ataku do całkowitego ustąpienia objawów), - konieczność stosowania terapii ratunkowych; - profil bezpieczeństwa.	
Caballero i wsp., 2018 [96]	Wieloośrodkowe (51 ośrodków z 11 krajów), jednoramienne, badanie obserwacyjne typu IVC[^]. Czas badania: Brano pod uwagę dane zebrane od lipca 2009 do lutego 2016 roku. Sponsor: Shire	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I i II. <u>Liczebność grupy:</u> N=342 Schemat podania: podanie ikatybantu w przypadku ostrego ataku HAE	<u>Okres leczenia:</u> w ramach leczenia doraźnego <u>Okres obserwacji:</u> b.d. Dane zbierane były z pomocą lekarzy prowadzących poszczególnych pacjentów, przy czym wizyty kontrolne zalecane były co 6 miesięcy	Brak informacji odnoszących się do utraty pacjentów z badania (prawdopodobnie wszyscy ukończyli badanie)	- czas do podania leku (czas od rozpoczęcia ataku do wstrzyknięcia ikatybantu), - czas do ustąpienia objawów epizodu (czas od wstrzyknięcia ikatybantu do ustąpienia objawów), - całkowity czas trwania ataku (czas od początku ataku do całkowitego ustąpienia objawów), - konieczność stosowania leczenia ratunkowego;	<u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznanie HAE typu I lub II, - stosowanie ikatybantu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - b.d.

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
	Development, LLC. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Badanie zarejestrowane (NCT01034969) Ocena w skali NICE: 5 punktów		(częstotliwość ta nie była jednak obligatoryjna)		- profil bezpieczeństwa	
Aberer i wsp., 2017 [97]	Wieloośrodkowe, jednoramienne, badanie obserwacyjne typu IVC^ Czas badania: Dane dotyczące ataków leczonych ikatybantem i wykorzystania profilaktyki długoterminowej zostały zebrane od lipca 2009 do lutego 2016 za pośrednictwem wypełnionych przez lekarza formularzy elektronicznych. Pod uwagę brano również dane odnoszące się do	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I i II. <u>Liczebność grupy:</u> N=448 Schemat podania: - podskórne podanie ikatybantu w przypadku ostrego ataku HAE - dawka ikatybantu: 30 mg <u>Ikatybant był podawany samodzielnie</u> w 76,4% ataków przełomowych oraz w 77,4% ataków występujących u chorych, którzy nie przyjmowali profilaktyki długoterminowej.	<u>Okres leczenia:</u> w ramach leczenia doraźnego <u>Okres obserwacji:</u> Analiza obejmowała ataki, które miały miejsce w okresie, średnio, 3,5 (SD=1,8) roku/ pacjenta w grupie profilaktyki długoterminowej oraz 3,6 (SD=1,8) roku/ pacjenta, w grupie, która nie przyjmowała leczenia profilaktycznego Dane zbierane były z pomocą lekarzy prowadzących poszczególnych	Zidentyfikowano 2 chorych, w przypadku których charakterystyka ponownych podań ikatybantu znacznie odbiegała od ogółu grupy badanej. Wykluczenie ich wyników z analizy nie miało znaczącego wpływu na wyniki odnoszące się do porównania podań ikatybantu i wyników leczenia pomiędzy	- czas do podania ikatybantu (określany jako czas od wystąpienia ataku do pierwszego wstrzyknięcia ikatybantu), - czas do pełnego ustąpienia objawów ataku (definiowany jako czas od pierwszego wstrzyknięcia ikatybantu do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku naczynioruchowego), - czas trwania ataku (definiowany jako czas od początku ataku do całkowitego ustąpienia objawów); - konieczność zastosowania leczenia ratunkowego.	<u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznanie HAE typu I lub II, - stosowanie ikatybantu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - b.d.

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
	okresu 12 miesięcy przed włączeniem do bazy danych. Sponsor: Shire Development, LLC. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Badanie zarejestrowane (NCT01034969) Ocena w skali NICE: 5 punktów		pacjentów, przy czym wizyty kontrolne zalecane były co 6 miesięcy (częstotliwość ta nie była jednak obligatoryjna)	atakami, które wystąpiły u chorych stosujących i niestosujących profilaktyki długoterminowej.		
Longhurst i wsp., 2015 [98]	Wieloośrodkowe, jednoramienne, retrospektywne, badanie obserwacyjne typu IVC [^] . Czas badania: Pod uwagę brano dane od lipca 2009 do grudnia 2012 roku, w tym danych dotyczących ataków leczonych ikatybantem w roku poprzedzającym włączenie do bazy (dane dostępne od	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I i II. <u>Liczebność grupy:</u> N=170 Schemat podania: - podskórne podanie ikatybantu 30 mg w przypadku ostrego ataku HAE	<u>Okres leczenia:</u> w ramach leczenia doraźnego <u>Okres obserwacji:</u> Pacjenci zgłaszali medianę 2 (zakres, 1–54) napadów leczonych ikatybantem w medianie okresu obserwacji 2,27 lat (zakres, 0,04–5 lat) Dane zbierane były z pomocą lekarzy prowadzących poszczególnych	1 pacjent wycofał się z badania (wycofanie na prośbę badacza; tylko 1 napad był leczony ikatybantem)	- czas do podania ikatybantu (czas od rozpoczęcia ataku do pierwszego wstrzyknięcia ikatybantu), - czas do ustąpienia objawów ataku (czas od pierwszego wstrzyknięcia ikatybantu do całkowitego ustąpienia objawów napadu), - czas trwania napadu (czas między początkiem ataku i całkowitym ustąpieniem objawów), - konieczność podania leczenia ratunkowego; - profil bezpieczeństwa	<u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznanie HAE typu I lub II potwierdzone badaniami laboratoryjnymi (stężenie i aktywność C1-INH) <u>Kryteria wykluczenia:</u> - b.d.

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
	lutego 2008 do grudnia 2012) Sponsor: Shire, Zug, Switzerland. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Badanie zarejestrowane (NCT01034969) Ocena w skali NICE: 5 punktów		pacjentów, przy czym wizyty kontrolne zalecane były co 6 miesięcy (częstotliwość ta nie była jednak obligatoryjna)			
Longhurst i wsp., 2016 [99]	Wieloośrodkowe (20 ośrodków z 7 krajów), jednoramienne, retrospektywne badanie obserwacyjne typu IVC[^]. Czas badania: Analizy obejmowały dane pacjentów zebrane między wrześniem 2008 a majem 2013 roku. Sponsor: Shire. Badanie	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I i II z atakami w obrębie krtani. <u>Liczebność grup:</u> N=42 Schemat podania: - podskórne podanie ikatybantu w przypadku ostrego ataku HAE <u>Samodzielne podanie ikatybantu:</u> 62,3% ataków.	<u>Okres leczenia:</u> w ramach leczenia doraźnego <u>Okres obserwacji:</u> b.d.	b.d.	- czas do podania leczenia (od początku ataku do pierwszego wstrzyknięcia ikatybantu), - czas do ustąpienia objawów (czas od pierwszego wstrzyknięcia ikatybantu do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku naczynioruchowego) - czas trwania napadu (od początku napadu do całkowitego ustąpienia jego objawów), - konieczność podania leczenia ratunkowego; - profil bezpieczeństwa	<u>Kryteria włączenia:</u> - HAE typu I / II, - ≥ 1 ataków w obrębie krtani leczonych ikatybantem podanym samodzielnie lub przez pracownika służby zdrowia wrześniem a majem 2013. <u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.

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
	opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Badanie zarejestrowane (NCT01034969) Ocena w skali NICE: 4 punkty					
Longhurst i wsp., 2018 [100]	Wieloośrodkowe (11 krajów), jednoramienne, prospektywno-retrospektywne badanie obserwacyjne typu IVC^ Czas badania: Analizę oparto na danych zebranych od lipca 2009 do lipca 2016. Zbierano również dane retrospektywne dotyczące ataków zarejestrowanych przed włączeniem do bazy, datowane na luty 2008 r. Sponsor: Shire	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I i II. <u>Liczebność grup:</u> N=652 Schemat podania: - podskórne podanie ikatybantu w przypadku ostrego ataku HAE <u>Samodzielne podanie ikatybantu:</u> Wielka Brytania – 95,8%; ośrodki poza Wielką Brytanią: 86,8%.	<u>Okres leczenia:</u> w ramach leczenia doraźnego <u>Okres obserwacji:</u> b.d. Dane zbierane były z pomocą lekarzy prowadzących poszczególnych pacjentów, przy czym wizyty kontrolne zalecane były co 6 miesięcy (częstotliwość ta nie była jednak obligatoryjna)	Brak danych	- czas do podania leczenia (od początku ataku do pierwszego wstrzyknięcia ikatybantu), - czas do ustąpienia objawów (czas od pierwszego wstrzyknięcia ikatybantu do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku naczynioruchowego) - czas trwania napadu (od początku napadu do całkowitego ustąpienia jego objawów) - konieczność stosowania leczenia ratunkowego.	<u>Kryteria włączenia:</u> - HAE typu I lub II; <u>Kryteria wykluczenia:</u> - inne postaci obrzęku naczynioruchowego.

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 opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Badanie zarejestrowane (NCT01034969) Ocena w skali NICE: 7 punktów					
Toubi i wsp., 2018 [101]	Wieloośrodkowe (11 krajów), jednoramienne, badanie obserwacyjne typu IVC[^]. Czas badania: Analiza oparta na danych zebranych od lipca 2009 do lipca 2016 roku. Sponsor: Shire Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Badanie zarejestrowane (NCT01034969) Ocena w skali NICE:	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchowym typu I i II. <u>Liczebność grup:</u> N=652 Schemat podania: - podskórne podanie ikatybantu w przypadku ostrego ataku HAE <u>Samodzielne podanie ikatybantu:</u> Izrael – 97,2%; ośrodki poza Izraelem: 87,5%	<u>Okres leczenia:</u> w ramach leczenia doraźnego <u>Okres obserwacji:</u> b.d. Dane zbierane były z pomocą lekarzy prowadzących poszczególnych pacjentów, przy czym wizyty kontrolne zalecane były co 6 miesięcy (częstotliwość ta nie była jednak obligatoryjna)	Brak informacji odnoszących się do utraty pacjentów z badania (prawdopodobnie wszyscy ukończyli badanie)	- czas do podania leczenia (od początku ataku do pierwszego wstrzyknięcia ikatybantu), - czas do ustąpienia objawów (czas od pierwszego wstrzyknięcia ikatybantu do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku naczyń ruchowego) - czas trwania napadu (od początku napadu do całkowitego ustąpienia jego objawów)	<u>Kryteria włączenia:</u> - HAE typu I (niski poziom i aktywność osoczkowego C1-INH) lub II (prawidłowy/podwyższony poziom i obniżona aktywność osoczkowego C1-INH), - możliwość leczenia ikatybantem <u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie skończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	5 punktów					
Otani i wsp, 2017 [102]	Wieloośrodkowe (5 ośrodków w różnych stanach USA), jednoramienne, badanie obserwacyjne typu IVC[^] Czas badania: b.d. Sponsor: grant nr IULITR001102-03 i Shire.. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Ocena w skali NICE: 7 punktów	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I i II. <u>Liczebność grup:</u> N=19 Schemat podania: - podskórne podanie w przypadku ostrego ataku HAE, - 29/ 79 ataków – podanie przez pracownika służby zdrowia, - 50/ 79 – podanie samodzielne, - 10 – podanie przez pracownika służby zdrowia i samodzielne, - dawka: 30 mg	<u>Okres leczenia:</u> w ramach leczenia doraźnego. <u>Okres obserwacji:</u> Czas obserwacji: oceny dokonywano w skali VAS i PSS co 15 minut w ciągu pierwszej godziny po podskórnym wstrzyknięciu iktatybantu, co pół godziny od 1 do 4 godzin ataku, a następnie w 5, 6 i 12 godzin. Jeśli ustąpienie objawów nie zostało udokumentowane do 12 godzin, dodatkową ocenę przeprowadzano 18 i 24 godzin po wstrzyknięciu. Miejscową tolerancję oceniano po 0,5 i 4 godzin po wstrzyknięciu.	Wszyscy ukończyli badanie	- czas do podania leczenia, - czas do ustąpienia objawów (czas od wystąpienia objawów do całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zgodnie z raportem pacjenta), - czas trwania napadu (długość w minutach między wystąpieniem napadu i całkowitym ustąpieniem jego objawów), - profil bezpieczeństwa, - nasilenie ataku oceniane przez pacjentów w oparciu o <i>Patient Global Clinical Impression Scale</i>.	<u>Kryteria włączenia:</u> - udokumentowane rozpoznanie HAE typu I lub II oparte na obecności wszystkich z następujących parametrów: (1) dodatni wywiad rodzinny i/ lub personalny, (2) charakterystyczne i nawracające ataki HAE oraz (3) niski poziom C4 z prawidłowym C1q i niską funkcjonalnością inhibitora C1. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - udział w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatniego miesiąca; - rozpoznanie obrzęku naczynioruchowego innego niż HAE typu I lub II; - choroby współistniejące: objawowa choroba wieńcowa, zastoinowa niewydolność serca klasy 3 i 4 wg New York Heart Association, udar w ciągu ostatnich 6 miesięcy; - leczenie inhibitorem konwertazy angiotensyny; - ciąża i/ lub karmienie piersią; - stan psychiczny uniemożliwiający pacjentowi zrozumienie możliwych konsekwencji badania; - brak zgodności z protokołem.
Farkas i wsp., 2017 [103]	Wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte, nierandomizowane, prospektywne	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I i II <u>Liczebność grup:</u> N=32	<u>Okres leczenia:</u> pojedyncze podanie w ramach leczenia doraźnego	Wszyscy ukończyli 8-dniowy okres obserwacji.	- czas do złagodzenia objawów określany na podstawie ocenianej przez badacza punktacji objawów po leczeniu,	<u>Kryteria kwalifikacji:</u> - dzieci i młodzież w wieku od 2 do <18 lat, - udokumentowana diagnoza HAE typu I / II, bez ograniczeń co do lokalizacji ataków, - diagnoza potwierdzona badaniami (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
	badanie kliniczne fazy III, typu IID^ Czas badania: b.d. Sponsor: Shire Human Genetic Therapie. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Badanie zarejestrowane (NCT01386658) Ocena w skali NICE: 7 punktów	Schemat podania: - podskórne podanie ikatybantu w przypadku ostrego ataku HAE, - 0,4 mg/ kg, maksymalnie: 30 mg Poza zdefiniowanym w protokole pojedynczym wstrzyknięciem ikatybantu, każdy dodatkowy środek (np. leki przeciwbólowe, C1-INH pochodzący z osocza) był dozwolony jako lek ratunkowy, według uznania lekarza. Ponadto dozwolone były terapie profilaktyczne inne niż atenuowane androgeny. Jednakże, z wyjątkiem inhibitorów fibrynolizy, terapie, o których wiadomo, że osłabiają napad HAE (np. C1-INH pochodzące z osocza i świeżo mrożone osocze), nie były dozwolone podczas napadu leczonego ikatybantem, chyba że były wymagane jako leczenie ratunkowe.	<u>Okres obserwacji:</u> Wyniki dotyczą podania pojedynczej dawki ikatybantu, z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 8 dni dla wszystkich pacjentów. Pierwszą obserwację przeprowadzano ciągu 12 godzin od wystąpienia objawów, a pacjenci byli dokładnie monitorowani przez co najmniej 6-8 godzin po leczeniu. Obserwacja telefoniczna miała miejsce 24 i 48 godzin po podaniu ikatybantu. Zaplanowane wizyty <i>follow-up</i> miały dodatkowo miejsce w dniach 8 i 90.		definiowany jako najwcześniejszy moment po podaniu ikatybantu, w którym uzyskano $\geq 20\%$ poprawę w łącznej ocenie nasilenia objawów punktacji objawów, bez pogorszenia żadnego z jej pojedynczych komponentów, - czas do wystąpienia minimalnych objawów, definiowany jako najwcześniejszy moment po podaniu ikatybantu, gdy wszystkie objawy były łagodne lub nie występowały (remisja kliniczna), - inne punkty końcowe obejmowały wartości obserwowane i zmiany od czasu przed leczeniem w średniej łącznej ocenie objawów (ocena badacza); - czas do początku ustępowania objawów (kiedy po raz pierwszy odnotowano ogólną poprawę stanu pacjenta); - wyniki związane z indywidualnymi objawami - zmiana nasilenia objawów (w tym objawów bólowych) w	C1-INH poniżej dolnej granicy normy lub prawidłowy/ podwyższony i poziom aktywność $< 50\%$ normy), przeprowadzonymi przez laboratorium centralne. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - rozpoznanie obrzęku naczynioruchowego innego niż HAE typu I/ II, - obecność wrodzonych lub nabytych wad serca, - stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny w ciągu ostatnich 7 dni, - stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych lub androgenów w ciągu 90 dni przed ikatybantem, - ciąża lub karmienie piersią.

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
					poszczególnych lokalizacjach obrzęku i względem wartości przed leczenie, - czas do pierwszego zastosowania leku ratunkowego, - profil bezpieczeństwa.	
Longhurst i wsp., 2017 [94]	Wieloośrodkowe (50 ośrodków, 11 krajów), jednoramienne, retrospektywne badanie obserwacyjne, typu IVC[^]. Czas badania: Analiza oparta na danych zebranych od lipca 2009 do 23 kwietnia 2015 roku. Sponsor: Shire Development LLC. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Badanie zarejestrowane (NCT01034969) Ocena w skali	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I i II lub nabytym obrzękiem naczynioruchowym. <u>Liczebność grupy:</u> N=415 (dotyczy subpopulacji z HAE typu I/II) Schemat podania: - podskórne podanie ikatybantu w przypadku ostrego ataku HAE, - 82% - podanie samodzielne	<u>Okres leczenia:</u> podanie w ramach leczenia doraźnego <u>Okres obserwacji:</u> b.d. Dane zbierane były z pomocą lekarzy prowadzących poszczególnych pacjentów, przy czym wizyty kontrolne zalecane były co 6 miesięcy (częstotliwość ta nie była jednak obligatoryjna)	Brak danych.	- odsetek i ocena nasilenia ataków w poszczególnych lokalizacjach, - łączna liczba ataków oraz liczba napadów, w przypadku których ikatybant podany został samodzielnie, - odsetek ataków wymagających więcej niż jednego wstrzyknięcia ikatybantu oraz podania dodatkowego leku ratunkowego (koncentrat C1-INH), - czas między początkiem ataku i pierwszym wstrzyknięciem ikatybantu, - czas między pierwszą, a drugą dawką ikatybantu, - czas między pierwszym podaniem ikatybantu a ustąpieniem objawów, - czas między drugą dawką ikatybantu i ustąpieniem objawów,	<u>Kryteria włączenia:</u> - diagnoza dziedzicznego (typu I/II) lub nabytego obrzęku naczynioruchowego. <u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.

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
	NICE: 5 punktów				- całkowity czas trwania ataku (tj. od początku epizodu do ustąpienia objawów)	
Hinde i wsp., 2020 [104]	Wieloośrodkowe (8 ośrodków w Japonii), jednoramienne, badanie otwarte fazy III typu IID[^]. Czas badania: 18 marca 2015 do 12 lutego 2016. Sponsor: Shire GmbH. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Ocena w skali NICE: 7 punktów	Dorośli pacjenci pochodzenia japońskiego z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esteraazy (typ I i II). <u>Liczebność podgrup (N=8), w tym:</u> - podanie samodzielne: N=3; - podanie przez lekarza: N=5. Schemat podania: podskórne podanie ikatybantu (30 mg) w przypadku ostrego ataku HAE Jeśli objawy ataku nie ustąpiły wystarczająco lub pogorszyły się w ciągu 48 godzin po podaniu, dopuszczalne było podanie do 2 kolejnych dawek leku w odstępie 6 godzin lub więcej od pierwszego podania. Jeśli objawy nasiliły się po 48 godzinach od pierwszego podania ikatybantu lub jeśli obrzęk naczynioruchowy nawrócił w tym samym miejscu lub rozwinął się w innym, uznawano to za nowy napad i leczono go zgodnie z aktualnym	<u>Okres leczenia:</u> w ramach leczenia doraźnego. <u>Okres obserwacji:</u> - pacjenci pozostawali w szpitalu przez co najmniej 8 godzin lub do czasu, gdy lekarz uznał ich za stabilnych klinicznie; - pacjenci dokonywali samooceny objawów HAE przez 5 dni po podaniu ikatybantu i odnotowywali zdarzenia niepożądane oraz przyjęte leki przez 7 dni (dzień ostatniej wizyty kontrolnej).	Wszyscy pacjenci ukończyli badanie.	- kompleksowa ocena przez lekarza nasilenia objawów ataku przy użyciu 5-stopniowej skali (0 = brak, 1 = łagodny, 2 = umiarkowany, 3 = poważny, 4 = wyjątkowo poważny). Oceny dokonywano na początku badania, co 30 minut od 1 do 4 godzin po podaniu ikatybantu, 5 i 6 godzin po podaniu leku, a następnie co 2 godziny aż do wypisu ze szpitala; - ocena nasilenia objawów ataku przez pacjenta na podstawie wizualnej skali analogowej (VAS). Oceny dokonywano na początku badania, co 30 minut od 1 do 4 godzin po podaniu ikatybantu, 5 i 6 godzin po podaniu, a następnie co 2 godziny aż do wypisu. Ponadto oceny dokonywano 3 razy dziennie (rano, po południu, wieczorem) przez 5 dni po wypisaniu ze szpitala;	<u>Kryteria włączenia:</u> - pochodzenie japońskie (definiowane jako pacjenci urodzeni w Japonii z japońskimi rodzicami i dziadkami); - wiek 18 lat lub więcej; - diagnoza HAE typu I lub II na podstawie wywiadu rodzinnego, analizy genetycznej obrzęku naczynioruchowego lub innych wiarygodnych informacji; - prezentacja z atakiem HAE o określonym nasileniu lub stwierdzenie niedoboru lub dysfunkcji C1-INH. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - konieczność inwazyjnego leczenia ratunkowego w obrębie dróg oddechowych w przypadku ciężkiego ataku z zajęciem krtani; - wcześniejsze leczenie ikatybantem; - otrzymywanie produktów C1-INH lub terapii zastępczej świeżo mrożonym osoczem w ciągu 5 dni przed początkiem obecnego ataku; - pacjenci otrzymujący inhibitor konwertazy angiotensyny.

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
		standardem leczenia HAE w Japonii.			- czas do początkowej poprawy objawów: czas, w którym objawy zaczęły się poprawiać, był rejestrowany zarówno przez lekarza, jak i pacjenta; - czas do wystąpienia złagodzenia objawów - 50% zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej całkowitego wyniku w skali VAS; - czas do wystąpienia złagodzenia objawów pierwotnych - zmniejszenie od wyjściowego wyniku VAS (mniej niż 6/7-krotność wyjściowego wyniku minus 16, jeśli VAS był większy lub równy 30 mm, lub 0,32-krotność wyniku wyjściowego, jeśli VAS był mniejszy niż 30 mm) dla objawu pierwotnego. Pierwotny objaw określano w zależności od miejsca ataku (ból brzucha w przypadku napadów brzusznych, silniejszy obrzęk skóry lub ból skóry w przypadku napadów skórnych, trudności w połykaniu lub zmiana	

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
					głosu w przypadku napadów w obrębie krtani); - czas do niemal całkowitego ustąpienia objawów ataku - najwcześniejszy czas, w którym 3 kolejne wyniki w skali VAS były mniejsze niż 10 mm; - wygoda i satysfakcja z samodzielnego podania leku (pacjenci samodzielnie podający lek, N=3); - farmakokinetyka; - profil bezpieczeństwa	
Honda i wsp., 2021 [105]	Jednoośrodkowe (<i>Juntendo University Hospital</i>, Tokio, Japonia), jednoramienne, badanie retrospektywne typu IVC[^]. Czas badania: uwzględniono dane pacjentów leczonych w ośrodku badania od stycznia do maja 2019 Sponsor: badanie było częściowo finansowane przez	Dorośli pacjenci pochodzenia japońskiego z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esteraazy. <u>Liczebność grupy:</u> N=12 Schemat podania: podskórne podanie ikatybantu w przypadku ostrego ataku HAE i ewentualne ratunkowe podanie C1-INH w warunkach szpitalnego oddziału ratunkowego.	<u>Okres leczenia:</u> w ramach leczenia doraźnego. <u>Okres obserwacji:</u> - b.d.	b.d.	- liczba wizyt na szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR) w celu podania C1-INH z powodu ostrego napadu HAE; - odsetek napadów w krytycznych obszarach (obrzęk gardła, języka, jamy ustnej, szyi i zlokalizowany w obrębie brzucha) ciała podczas wizyt na SOR; - czas od początku ostrego ataku do wizyty na SOR; - zastosowanie ikatybantu przed wizytą na izbie przyjęć w każdym 9-	<u>Kryteria włączenia:</u> - diagnoza HAE; - ikatybant przepisany do leczenia ataków HAE. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - b.d.

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
	Ministerstwo Edukacji, Kultury, Sportu, Nauki i Technologii oraz Japońskie Towarzystwo Promocji Nauki KAKENHI; numer grantu 19K17917. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Ocena w skali NICE: 3 punkty				miesięcznym okresie przed i po pierwszym przepisaniu ikatybantu.	
Bygum i wsp., 2019 [106]	Wieloośrodkowe (59 ośrodków w 13 krajach), jednoramienne, retrospektywne, badanie obserwacyjne typu IVC[^]. Czas badania: pod uwagę brano dane zebrane od lipca 2009 do lutego 2018. Sponsor: Shire GmbH.	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy. <u>Liczebność podgrup:</u> - pacjenci w wieku podeszłym (≥ 65 roku życia), N=100; - pacjenci młodszy (< 65 roku życia), N=772 Schemat podania: podanie ikatybantu w przypadku ostrego ataku HAE	<u>Okres leczenia:</u> w ramach leczenia doraźnego. <u>Okres obserwacji:</u> b.d	W zakresie wyników w odniesieniu do skuteczności ikatybantu pod uwagę brano wyłącznie informacje dotyczące pacjentów z pełnymi danymi o przebiegu napadów: - 160 ataków u 42 niemieckich pacjentów, - 1442 ataków u 251 pacjentów z	- częstość i nasilenie napadów leczonych ikatybantem od poprzedniej wizyty; - profil bezpieczeństwa/tolerancja leczenia ikatybantem; - występowanie chorób współistniejących i jednocześnie stosowane leki.	<u>Kryteria włączenia:</u> - diagnoza HAE wywołanego niedoborem inhibitora C1 esterazy <u>Kryteria wykluczenia:</u> - b.d.

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 opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Badanie zarejestrowane (NCT01034969) Ocena w skali NICE: 6 punktów			innych krajów		

^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. HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*); AE – obrzęk naczynioruchowy (ang. *angioedema*); C1-INH – inhibitor C1 estereazy; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); VAS – wizualna skala analogowa (ang. *visual analog scale*; PSS – punktacja objawów pacjenta (ang. *patient symptom score*).

Tabela 105. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją o akronimie FAST-1 [76]-[78].

Cecha		Badanie o akronimie FAST-1 [76]-[78].	
		Populacja ogólna	
		Grupa badana, ikatybant 30 mg N=27	Grupa kontrolna, placebo 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%)

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Cecha		Badanie o akronimie FAST-1 [76]-[78].	
		Populacja ogólna	
		Grupa badana, ikatybant 30 mg N=27	Grupa kontrolna, placebo N=29
Liczba ataków w ciągu ostatnich 6 miesięcy: mediana (zakres)	Inna	2 (7,4%)	2 (6,9%)
	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)
Komentarz		Grupy ogólnie dobrze zbalansowane pod względem cech demograficznych i przebiegu choroby	

Tabela 106. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją o akronimie FAST-2 [76]-[78].

Cecha		Badanie o akronimie FAST-2 [76]-[78]	
		Populacja ogólna	
		Grupa badana, ikatybant 30 mg N=36	Grupa kontrolna, kwas traneksamowy 3g/dobę 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%)
	Skórne	6 (1-24)	5 (1-25)
Liczba ataków w ciągu ostatnich 6 miesięcy: mediana (zakres)	Brzuszne	3 (1-15)	3 (1-71)
	Skórne lub brzuszne	4 (1-24)	2 (1-12)
	Laryngologiczne	1 (1-7)	1 (1-6)

Cecha	Badanie o akronimie FAST-2 [76]-[78]	
	Populacja ogólna	
	Grupa badana, ikatybant 30 mg N=36	Grupa kontrolna, kwas traneksamowy 3g/dobę N=38
Komentarz	Grupy ogólnie dobrze zbalansowane pod względem cech demograficznych i przebiegu choroby	

Tabela 107. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją o akronimie FAST-3 [79]-[83], na podstawie danych z referencji [79].

Cecha		Badanie o akronimie FAST-3 [79]			
		Populacja ogólna			
		Grupa badana, ikatybant 30 mg		Grupa kontrolna, placebo	
		Obrzęki inne niż krtaniowe N=43	Obrzęki krtaniowe N=3	Obrzęki inne niż krtaniowe N=45	Obrzęki krtaniowe N=2
Wiek: średnia $\pm$ SD [lata]		36,1 $\pm$ 13,7	40,3 $\pm$ 6,7	36,6 $\pm$ 11,2	50,0 $\pm$ 22,6
Płeć	Mężczyźni	16 (37%)	1 (33%)	16 (36%)	1 (50%)
	Kobiety	27 (63%)	2 (67%)	29 (64%)	1 (50%)
Waga: średnia $\pm$ SD [kg]		81,7 $\pm$ 25,1	86,6 $\pm$ 33,4	80,7 $\pm$ 20,9	70,3 $\pm$ 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
Komentarz		Grupy ogólnie dobrze zbalansowane pod względem cech demograficznych i przebiegu choroby			

Tabela 108. Charakterystyka populacji włączonej do kontynuacji badania z randomizacją o akronimie FAST-1 – faza otwarta [81], [76], na podstawie danych z referencji [81].

Cecha		Kontynuacji badania z randomizacją o akronimie FAST-1 – faza otwarta [81]
		Grupa badana, ikatybant 30 mg N=72 (liczba leczonych ataków 340)
Wiek: średnia [lata]		35,5
Masa ciała: średnia [kg]		76,6
Płeć (mężczyźni/kobiety): n (%)		63,9%/31,9%
Rasa kaukaska (%)		63,9%
Liczba ataków	Ogółem	340
	Skórne	118
	Brzuszne	184
	Laryngologiczne	37
	Niesklasyfikowane	1
Inne		Pacjenci bezpośrednio włączeni do badania: 20 Pacjenci uczestniczący wcześniej w fazie RCT (w badaniu FAST-1): 52

Tabela 109. Charakterystyka populacji włączonej do kontynuacji badania z randomizacją o akronimie FAST-2 – faza otwarta (OLE) [82], [76].

Cecha		Kontynuacja badania z randomizacją o akronimie FAST-2 – faza otwarta [82]
		Grupa badana, ikatybant 30 mg N=54 (374 leczone ataki)
Wiek: średnia [lata]		42,3
Masa ciała: średnia [kg]		77,61
Płeć (mężczyźni/kobiety): n (%)		35,2%/64,8%
Pacjenci z liczbą leczonych ataków <5, (%)		83,8%
Liczba ataków	Ogółem	374
	Skórne	174
	Brzuszne	168

Cecha		Kontynuacja badania z randomizacją o akronimie FAST-2 – faza otwarta [82]
		Grupa badana, ikatybant 30 mg N=54 (374 leczone ataki)
	Laryngologiczne	30
	Inne	Pacjenci bezpośrednio włączeni do badania: 10 Pacjenci uczestniczący wcześniej w fazie RCT (w badaniu FAST-1): 44

Tabela 110. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją o akronimie FAST-3 – faza otwarta (OLE) [83], [79], [80], na podstawie danych z referencji [83].

Cecha		Kontynuacji badania z randomizacją o akronimie FAST-3 – faza otwarta [83]				
		Populacja ogólna				
		Ikatybant, 30 g – podział ze względu na liczbę leczonych ataków HAE				
		Atak pierwszy, N=88	Atak drugi, N=70	Atak trzeci, N=55	Atak czwarty, N=37	Atak piąty, N=31
Wiek: średnia $\pm$ SD [lata]		37,1 $\pm$ 12,6	37,1 $\pm$ 13,3	36,7 $\pm$ 13,4	39,6 $\pm$ 13,6	39,7 $\pm$ 14,1
Płeć	Mężczyźni, n (%)	30 (34,1%)	23 (23,9%)	19 (34,5%)	12 (32,4%)	9 (29,0%)
Rasa: n (%)	Kaukaska	78 (88,6%)	62 (88,6%)	47 (85,5%)	31 (83,8%)	25 (80,6%)
	Czarna lub Afroamerykańska	3 (3,4%)	2 (2,9%)	2 (3,6%)	2 (5,4%)	2 (6,5%)
	Inna	7 (8,0%)	6 (8,6%)	6 (10,9%)	4 (10,8%)	4 (12,9%)
Typ HAE, n (%)	I	77 (87,5%)	62 (88,6%)	49 (89,1%)	33 (89,2%)	28 (90,3%)
	II	11 (12,5%)	8 (11,4%)	6 (10,9%)	4 (10,8%)	3 (9,7%)
Liczba ataków w ciągu ostatnich 6 miesięcy: mediana [zakres]	Skórne	3,0 [0; 60]	3,0 [0; 48]	3,0 [0; 48]	3,0 [0; 48]	4,0 [0; 48]
	Brzuszne	2,0 [0; 25]	2,5 [0; 25]	3,0 [0; 25]	2,5 [0; 25]	2,5 [0; 25]
	Krtaniowe	0,0 [0; 12]	0,0 [0; 12]	0,0 [0; 12]	0,0 [0; 12]	0,0 [0; 12]
Lokalizacja ataków leczonych w ramach badania*, n (%)	Skórne	43 (48,9%)	28 (40,0%)	24 (43,6%)	18 (48,6%)	15 (48,4%)
	Brzuszne	33 (37,5%)	32 (45,7%)	24 (43,6%)	16 (43,2%)	11 (35,5%)
	Krtaniowe	11 (12,5%)	10 (14,3%)	7 (12,7%)	3 (8,1%)	5 (16,1%)
	Nieznane lokalizacja	1 (1,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

*dotyczy pierwotnej lokalizacji ataku obrzęku.

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Tabela 111. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej Farkas i wsp. 2012 [84].

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 w górnych drogach oddechowych) 3 (drugi napad w górnych drogach oddechowych) 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

*w skali 1 do 5, gdzie 1 – brak objawów; 5 – bardzo poważne objawy.

Tabela 112. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Bork i wsp. 2007 [85].

Cecha		Badanie o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej, ikatybant [85]
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)

Cecha		Badanie o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej, ikatybant [85]
C1q (g/l), średnia (SD)		0,148 (0,03)
Leczenie profilaktyczne, n (%)	Danazol	2 (13%)
	Koncentrat C1-INH	3 (20%)

*wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Tabela 113. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej Maurer i wsp. 2013/2014 [86]-[87] (dane z rejestru IOS), na podstawie danych z referencji [86].

Cecha		Badanie o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej [86], ikatybant 30 mg		
		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

Tabela 114. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej Aberer i wsp. 2014 [88].

Cecha		Badanie o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej [88], ikatybant 30 mg	
		Pacjenci którzy nigdy nie otrzymali ikatybantu („faza naive”) N=22	Faza samodzielnego podawania 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 115. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej Boccon-Gibod i wsp. 2012 [89].

Cecha		Badanie o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej [89], ikatybant 30 mg 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 116. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej Campos i wsp. 2014 [90].

Cecha		Badanie o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej [90], ikatybant 30 mg 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

Tabela 117. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Krause i wsp. 2010 [91].

Cecha	Referencja [91]	
	Pacjentka opisana indywidualnie N=1	Pozostali pacjenci N= 5
Wiek, lata	53	23-64 (średnia: 47)
Płeć	kobieta	-

Cecha	Referencja [91]	
	Pacjentka opisana indywidualnie N=1	Pozostali pacjenci N= 5
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	-
Ciężnienie tętnicze krwi podczas ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego brzucha, mmHg	90/60	-

Tabela 118. Charakterystyka populacji włączonej do badania Maurer i wsp., 2019 [92].

Parametr		Ośrodki niemieckie, n=93	Inne ośrodki europejskie, n=592
Płeć, n (%)	Żeńska	58 (62,4)	343 (57,9)
	Męska	35 (37,6)	249 (42,1)
Typ HAE, n (%)	I	83 (89,2)	551 (93,1)
	II	10 (10,8)	41 (6,9)
Wiek w momencie włączenia do badania, [lata]	n (brak danych)	93 (0)	592 (0)
	Mediana (IQR)	42,8 (28,7-55,3)	39,0 (28,4-50,6)
Wiek w momencie wystąpienia pierwszych objawów choroby, [lata]	n (brak danych)	79 (14)	508 (84)
	Mediana (IQR)	11,0 (7,0-19,0)	12,0 (5,0-18,0)
Wiek w momencie diagnozy, [lata]	n (brak danych)	89 (4)	550 (42)
	Mediana (IQR)	21,9 (11,9-36,2)	20,8 (13,3-32,4)
Opóźnienie diagnozy, [lata]	n (brak danych)	79 (14)	497 (95)
	Mediana (IQR)	4,5 (0,3-15,5)	7,0 (0,4-17,7)

HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*); IQR – zakres międzykwartylowy (ang. *interquartile range*).

Tabela 119. Charakterystyka populacji włączonej do badania Zanichelli i wsp., 2017 [93].

Parametr		Ikatybant=557
Wiek w momencie włączenia do badania, średnia (SD), [lata]		41,6 (15,2)
Płeć, żeńska/ męska, %		63,6/ 36,4
Kaukaskie pochodzenie etniczne (udokumentowane u n=540 pacjentów), %		93,3
Diagnoza, n (%)	HAE typu I/ II	378 (69,9)
	HAE z prawidłowym poziomem C1-INH, obrzęk naczynioruchowy związany z inhibitorem konwertazy angiotensyny, idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy, nabyty obrzęk naczynioruchowy lub brak informacji o diagnozie	140 (25,9)
Wiek w momencie diagnozy (chorzy z HAE typu I i II), średnia (SD), [lata]	HAE typu I/ II	24,0 (16,0)
	HAE z prawidłowym poziomem C1-INH	36,0 (14,3)
	Idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy	44,7 (13,7)
	Nabyty obrzęk naczynioruchowy	59,2 (9,7)
	Obrzęk naczynioruchowy związany z inhibitorem konwertazy angiotensyny	73,2 (6,1)
Czas od wystąpienia pierwszych objawów do postawienia diagnozy, średni (SD), [lata]	HAE typu I/ II	10,1 (13,5)
	HAE z prawidłowym poziomem C1-INH	11,1 (11,3)
	Idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy	8,4 (10,8)
	Nabyty obrzęk naczynioruchowy	1,0 (1,2)
	Obrzęk naczynioruchowy związany z inhibitorem konwertazy angiotensyny	1,7 (2,6)

HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*); C1-INH – inhibitor C1 esteraazy; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

Tabela 120. Charakterystyka populacji włączonej do badania Fernandez de Rojas i wsp., 2015 [95].

Parametr		Ikatybant, N=170
Płeć żeńska, n/N (%)		104/170 (61,2%)
Wiek, mediana (zakres)		39,6 (16,5-79,0)
HAE typu I, n/N (%)		157/170 (92,4)
Liczba ataków	Zakres (%)	<1/rok (7,7) – 1/tydzień (7,7)

Parametr	Ikatyban, N=170
1-2/ rok, %	8,2
3-6/ rok, %	23,5
7-11/ rok, %	12,9
12-51/ rok, %	29,4

HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*).

Tabela 121. Charakterystyka populacji włączonej do badania Caballero i wsp., 2018 [96].

Parametr		Ikatyban, N=342			
		Niedowaga, n=12 (3,5%)	Prawidłowa masa ciała, n=153 (44,7%)	Nadwaga, n=119 (34,8%)	Otyłość, n=58 (17,0%)
BMI	Średnia (SD)	18,0 (0,5)	22,2 (1,8)	26,9 (1,3)	34,5 (4,1)
	Mediana (zakres)	18,1 (16,7-18,4)	22,4 (18,7-25,0)	26,6 (15,0-29,8)	33,3 (30,0-46,7)
Płeć, n (%)	Żeńska	11 (91,7)	105 (68,6)	60 (50,4)	33 (56,9)
	Męska	1 (8,3)	48 (31,4)	59 (49,6)	25 (43,1)
Wiek w momencie włączenia do bazy, n (%)	≥ 12 do <18	1 (8,3)	2 (1,3)	1 (0,8)	0
	≥ 18 do < 30	8 (66,7)	53 (34,6)	24 (20,2)	10 (17,2)
	≥ 30 do < 50	1 (8,3)	66 (43,1)	52 (43,7)	27 (46,6)
	≥ 50 do < 65	1 (8,3)	27 (17,6)	30 (25,2)	16 (27,6)
	≥ 65	1 (8,3)	5 (3,3)	12 (10,1)	5 (8,6)
Kraj, n (%)	Austria	0	6 (3,9)	3 (2,5)	0
	Brazylia	0	6 (3,9)	7 (5,9)	2 (3,4)
	Dania	0	0	1 (0,8)	2 (3,4)
	Francja	2 (16,7)	45 (29,4)	21 (17,6)	8 (13,8)
	Niemcy	2 (16,7)	16 (10,5)	16 (13,4)	12 (20,7)
	Grecja	0	3 (2,0)	3 (2,5)	1 (1,7)
	Izrael	2 (8,3)	20 (13,1)	15 (12,6)	6 (10,3)
	Hiszpania	4 (33,3)	20 (13,1)	22 (18,5)	8 (13,8)
	Szwecja	0	0	1 (0,8)	0
	Wielka Brytania	1 (8,3)	19 (12,4)	16 (13,4)	14 (24,1)

Parametr		Ikatybant, N=342			
		Niedowaga, n=12 (3,5%)	Prawidłowa masa ciała, n=153 (44,7%)	Nadwaga, n=119 (34,8%)	Otyłość, n=58 (17,0%)
Profilaktyka długoterminowa, n (%)	Łącznie	3	75	58	33
	C1-INH	0	11 (14,7)	11 (19,0)	4 (12,1)
	Androgeny atenuowane	0	47 (62,7)	44 (75,9)	24 (72,7)
	Kwas traneksamowy	2 (66,7)	24 (32,0)	9 (15,5)	11 (33,3)
	Inne	1 (33,3)	8 (10,7)	4 (6,9)	3 (9,1)
Liczba ataków leczonych ikatybantem w momencie włączenia do bazy, n		104	1314	829	450
Liczba ataków leczonych ikatybantem w przeliczeniu na pacjenta	Średnia (SD)	8,7 (13,5)	8,6 (14,8)	7,0 (11,3)	7,8 (10,8)
	Mediana (zakres)	4,0 (1-47)	4,0 (1-101)	3,0 (1-83)	3,5 (1-57)

C1-INH – inhibitor C1 estereazy; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); BMI – *Body Mass Index*.

Tabela 122. Charakterystyka populacji włączonej do badania Aberer i wsp., 2017 [97].

Parametr		Ikatybant, N=448
Typ HAE, n (%)	I	423 (94,4)
	II	25 (5,6)
Płeć, n (%)	Żeńska	263 (58,7)
	Męska	185 (41,3)
Wiek w momencie włączenia do bazy [lata]	Średnia (SD)	40,8 (14,7)
	Mediana (IQR)	39,1 (16,5-81,8)
Kraj, n (%)	Francja	119 (26,6)
	Hiszpania	69 (15,4)
	Niemcy	57 (12,7)
	Wielka Brytania	53 (11,8)
	Włochy	46 (10,3)
	Izrael	45 (10,0)
	Brazylia	19 (4,2)
	Dania	16 (3,6)

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



Parametr	Ikatybant, N=448
Grecja	14 (3,1)
Austria	8 (1,8)
Szwecja	2 (0,4)

HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*); IQR – zakres międzykwartylowy (ang. *interquartile range*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

Tabela 123. Charakterystyka populacji włączonej do badania Longhurst i wsp., 2015 [98].

Parametr	Łącznie, N=170	Pacjenci powtarzający wstrzyknięcie ikatybantu <6 godz. po pierwszej dawce, n=3	Pacjenci powtarzający wstrzyknięcie ikatybantu ≥6 godz. po pierwszej dawce, n=12
Płeć, n (%)	Męska	66 (38,8)	3 (100)
	Żeńska	104 (61,2)	-
Wiek, mediana (IQR), [lata]	39,6 (27,2-49,4)	30,3 (24,8-45,3)	34,3 (20,4-44,4)
Typ HAE, n (%)	I	157 (92,4)	12 (100)
	II	13 (7,7)	-
Leki towarzyszące i / lub leki ratunkowe, n (%)	48 (28,2)	2 (66,7)	3 (25,0)
Profilaktyka długoterminowa, n (%)	Tak	62 (36,5)	4 (33,3)
	Nie	108 (63,5)	8 (66,7)
Częstość występowania ataków, n (%)	≥1/ tydzień	13 (7,7)	1 (8,3)
	12-51/ rok	50 (29,4)	6 (50,0)
	7-11/ rok	22 (12,9)	1 (8,3)
	3-6/ rok	40 (23,5)	3 (25,0)
	1-2/ rok	14 (8,2)	1 (8,3)
	<1/rok	13 (7,7)	-

IQR – zakres międzykwartylowy (ang. *interquartile range*); HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*); C1-INH – inhibitor C1 estereazy.

Tabela 124. Charakterystyka populacji włączonej do badania Longhurst i wsp., 2016 [99].

Parametr	Ikatybant, N=42
Płeć żeńska, n (%)	27 (64,3)
Atak wystąpił podczas przyjmowania profilaktyki długoterminowej, n (%)	15 (35,7)

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Parametr	Ikatybant, N=42	
Liczba ataków, n (%)	Ogółem	67 (100,0)
	Krtań	44 (65,7)
	Wiele obszarów	23 (34,3)
	Skóra	16 (23,9)
	Brzuch	10 (14,9)
	Inne	1 (1,5)
Nasilenie, n (%)	Łagodne/ umiarkowane	17 (28,3)
	Poważne/ bardzo poważne	43 (71,7)
Terapia długoterminowa, n (%)	Nie	46 (68,7)
	Tak	21 (31,3)
	C1-INH	3 (14,3)
	Danazol	9 (42,9)
	Stanozolol	1 (4,8)
	Kwas traneksamowy	4 (19,0)
	Kwas traneksamowy + oksandrolon	3 (14,3)
	Kwas traneksamowy + oksandrolon + stanozolol	1 (4,8)
Administracja ikatybantu, n (%)	Pracownik służby zdrowia	23 (37,7)
	Administracja samodzielna	38 (62,3)
Liczba iniekcji ikatybantu, n (%)	1	58 (87,8)
	2	8 (12,1)
Podanie dodatkowo ratunkowego C1-INH, n (%)	Nie	64 (97,0)
	Tak	2 (3,0)
Podanie dodatkowo ratunkowego C1-INH, innego leku doraźnego lub środków wspomagających, n (%)	Nie	61 (91,0)
	Tak	6 (9,0)

C1-INH – inhibitor C1 estreazy.

Tabela 125. Charakterystyka populacji włączonej do badania Longhurst i wsp., 2018 [100].

Parametr	Wielka Brytania, n=73		Inne ośrodki, n=579
Wiek, [lata]	Średnia (SD)		42,9 (14,7)
			45,1 (15,2)

Parametr		Wielka Brytania, n=73	Inne ośrodki, n=579
	Mediana (IQR)	42,2 (18-82)	43,3 (6-86)
Płeć, n (%)	Męska	29 (39,7)	235 (40,6)
	Żeńska	44 (60,3)	344 (59,4)
Wiek w momencie wystąpienia pierwszych objawów, [lata]	Średnia (SD)	11,3 (9,5)	14,1 (11,2)
	Mediana (IQR)	10,0 (5,0-16,0)	13,0 (6,0-19,0)
Wiek w momencie diagnozy, [lata]	Średnia (SD)	21,5 (12,7)	24,6 (15,9)
	Mediana (IQR)	18,9 (12,6-30,0)	21,0 (13,2-34,2)
Opóźnienie diagnozy, [lata]	Średnia (SD)	9,5 (13,9)	10,5 (13,6)
	Mediana (IQR)	6,2 (0,0-17,5)	5,9 (0,4-17,6)
Status zawodowy, n (%)	Zatrudniony	46 (63,0)	218 (52,0)
	Samozatrudnienie	7 (9,6)	15 (3,6)
	Opieka nad domem	3 (4,1)	20 (4,8)
	Urlop	1 (1,4)	2 (0,5)
	Przedszkole	0	4 (1,0)
	Emerytura	3 (4,1)	42 (10,0)
	Uczeń	8 (11,0)	53 (12,6)
	Bezrobotny	4 (5,5)	34 (8,1)
	Inne/ brak danych	4 (5,5)	43 (10,3)

IQR – zakres międzykwartylowy (ang. *interquartile range*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

Tabela 126. Charakterystyka populacji włączonej do badania Toubi i wsp., 2018 [101].

Parametr		Izrael, n=58	Inne ośrodki, n=594
Płeć, n (%)	n (brak danych)	58 (0)	594 (0)
	Męska	28 (48,3)	236 (39,7)
	Żeńska	30 (51,7)	358 (60,3)
Wiek w momencie włączenia do bazy, [lata]	n (brak danych)	58 (0)	594 (0)
	Mediana (Q1-Q3)	39,2 (29,9-48,7)	39,4 (28,2-51,8)
	Min-max	20-73	3-82
Wiek w momencie wystąpienia objawów, [lata]	n (brak danych)	51 (7)	504 (90)

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Parametr		Izrael, n=58	Inne ośrodki, n=594
	Mediana (Q1-Q3)	12,0 (6,0-19,0)	13,0 (5,0-18,0)
	Min-max	1-60	0-72
	n (brak danych)	54 (4)	551 (43)
Wiek w momencie diagnozy, [lata]	Mediana (Q1-Q3)	16,7 (10,4-28,5)	21,3 (13,4-34,0)
	Min-max	0-70	0-77
	n (brak danych)	51 (7)	493 (101)
Opóźnienie diagnozy, [lata]	Mediana (Q1-Q3)	0,8 (0,04 -12,62)	6,6 (0,38-17,87)
	Min-max	- 3,6 – 46,2	-41,8-67,3
	n (brak danych)	51 (7)	493 (101)
Opóźnienie diagnozy z podziałem na interwały czasowe, n (%)	0-1 roku	24 (47,1)	107 (21,7)
	> 1 roku	25 (49,0)	347 (70,4)

Q1, Q3 – kwartył 1 i 3; min-mx – zakres od wartości minimalnej do maksymalnej.

Tabela 127. Charakterystyka populacji włączonej do badania Otani i wsp, 2017 [102].

Parametr		Liczba ataków*, N=79		
		Podanie ikatybantu przez pracownika służby zdrowia, n=22	Samodzielne podanie ikatybantu, n=44	Wartość p
Lokalizacja, n (%)	Twarz	4 (18)	3 (7)	0,1
	Kończyny	12 (55)	27 (61)	0,6
	Brzuch	9 (41)	25 (57)	0,3
	Obszar genitaliów/ odbytu	3 (14)	3 (7)	0,1
	Inne	1 (5)	0 (0)	-
Liczba obszarów/ atak, n (%)	1	12 (55)	28 (64)	0,6
	2	9 (41)	13 (30)	-
	3	1 (5)	3 (7)	-
Parametr		Ocena objawów		
		Podanie ikatybantu przez pracownika służby zdrowia	Samodzielne podanie ikatybantu	Wartość p
PGCI	n	20	47	0,1

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



Parametr		Liczba ataków*, N=79		
VAS	średnia (SD)	2,6 (0,8)	2,8 (0,9)	0,7
	n	26	45	
	średnia (SD)	82,9 (52,1)	78,4 (54,1)	
PSS	n	23	48	0,6
	średnia (SD)	6,0 (4,1)	5,5 (3,0)	

*w przypadku 13 ataków brak było danych odnoszących się do lokalizacji ataku; PGCI – Ogólne wrażenie kliniczne pacjenta (ang. *Patient Global Clinical Impression*); VAS – wizualna skala analogowa (ang. *visual analog scale*); PSS – punktacja objawów pacjenta (ang. *patient symptom score*).

Tabela 128. Charakterystyka populacji włączonej do badania Farkas i wsp., 2017 [103].

Parametr		Dzieci [^] , n=11	Nastolatki [^] , n=21	Łącznie, N=32
Wiek w momencie włączenia do badania, średnia (SD), [lata]		8,6 (3,0)	14,3 (1,2)	12,3 (3,5)
Płeć męska, n (%)		6 (54,5)	13 (61,9)	19 (59,4)
Pochodzenie etniczne (kaukaskie), n (%)		11 (100,0)	20 (95,2)	31 (96,9)
BMI	Średnia (SD)	19,5 (4,33)	22,4 (3,97)	21,4 (4,26)
	Percentyl, średnia (SD)	65,5 (38,8)	70,4 (27,0)	68,7 (31,0)
Wiek w momencie terapii, średnia (SD) [lata]		8,6 (3,0)	14,3 (1,7)	12,3 (3,5)
Wiek w momencie diagnozy, mediana (zakres) [lata]		2,9 (0,6-6,4)	8,4 (0,2-14,2)	63, (0,2-14,2)
Czas od ostatniego ataku, mediana (zakres) [miesiące]		4,0 (1,1-17,5)	9,8 (0,6-72,6)	9,4 (0,6-72,6)
Typ ataku, n (%)	Skórny	3 (27,3)	10 (47,6)	13 (40,6)
	Brzuszny	3 (27,3)	7 (33,3)	10 (31,3)
	Skórny i brzuszny	3 (27,3)	1 (4,8)	4 (12,5)
	W obrębie krtani	1 (9,1)	1 (4,8)	2 (6,3)

[^]podział na grupy wiekowe oparty był na ocenie wieku biologicznego w oparciu o skalę Tannera; BMI – *Body Mass Index*; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

Tabela 129. Charakterystyka populacji włączonej do badania Longhurst i wsp., 2017 [94] (dotyczy subpopulacji z HAE typu I/II).

Parametr	Pacjenci, N=415
Liczba ataków	2245
Płeć męska, n (%)	175 (42)
Wiek w momencie włączenia do bazy, mediana (zakres), [lata]	38,8 (16,5-81,2)

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Parametr	Pacjenci, N=415
Wiek w momencie wystąpienia objawów, mediana (zakres), [lata]*	12,0 (0,3-77,0; 95% CI 12,70-15,26)
Wiek w momencie diagnozy, mediana (zakres; 95%CI), [lata]^	19,8 (0,0-77,3; 95% CI 22,29-25,48)
Opóźnienie diagnozy, średnia, [miesiące]~	118,1

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); *dane dostępne dla n=360 pacjentów; ^ dane dostępne dla n=394 pacjentów; ~ dane dostępne dla n=355 pacjentów.

Tabela 130. Charakterystyka populacji włączonej do badania Hinde i wsp., 2020 [104].

Parametr		Pacjenci, N=8		
		Podanie ikatybantu samodzielnie, N=3	Podanie ikatybntu przez pracownika opieki zdrowotnej, N=5	Wszyscy pacjenci, N=8
Kobiety, n (%)		2 (66,7)	3 (60,0)	5 (62,5)
Mężczyźni, n (%)		1 (33,3)	2 (40,0)	3 (37,5)
Wiek, średnia (SD) [lata]		42,5 (10,3)	47,3 (20,9)	45,5 (16,9)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		26,0 (9,0)	28,3 (7,0)	27,4 (7,3)
Historia HAE w rodzinie, n (%)		1 (33,3)	3 (60,0)	4 (50,0)
Czas od diagnozy, średnia (SD) [lata]		4,8 (3,2)	13,4 (10,4)	10,2 (9,2)
Czas od ostatniego ataku, średnia (SD) [miesiące]		3,8 (3,5)	4,2 (2,3)	4,0 (2,6)
Liczba ataków w ciągu ostatnich 6 miesięcy, średnia (SD)	Skórny	5,7	15,0	8,0
	W obrębie brzucha	11,0	8,8	9,5
	Skórny + w obrębie brzucha	1,0	1,0	1,0
	Z zajęciem krtani	1,0	1,0	1,0
Typ ataku HAE leczonego w ramach obecnego badania, n (%)	Skórny	2 (66,7)	2 (40,0)	4 (50,0)
	W obrębie brzucha	1 (33,3)	2 (40,0)	3 (37,5)
	Z zajęciem krtani	0	1 (20,0)	1 (12,5)
Nasilenie ataku HAE leczonego w ramach obecnego badania, n (%)	Łagodny	0	1 (20,0)	1 (12,5)
	Umiarkowany	3 (100)	3 (60,0)	6 (75,0)
	Poważny	0	1 (20,0)	1 (12,5)
Czas od rozpoczęcia ataku do podania ikatybantu, n (%)		7,2 (2,9)	6,1 (2,3)	6,5 (2,4)

BMI: wskaźnik masy ciała; HAE: dziedziczny obrzęk naczynioruchowy;

Tabela 131. Charakterystyka populacji włączonej do badania Honda i wsp., 2021 [105].

Pacjenci	Wiek [lata]	Płeć	Miesiąc przepisania ikatybantu w roku 2019	Wizyty na SOR przed przepisaniem ikatybantu		Wizyty na SOR po przepisaniu ikatybantu [po samodzielnym podaniu leku]	
				Wszystkie ataki, n	Ataki w krytycznych lokalizacjach, n*	Wszystkie ataki, n	Ataki w krytycznych lokalizacjach, n*
1	49	K	Styczeń	5	0	1 [1]	1 [1]
2	44	K	Styczeń	1	0	1 [0]	1 [0]
3	42	K	Styczeń	33	25	39 [4]	35 [3]
4	41	M	Marzec	0	0	0 [0]	0 [0]
5	40	K	Marzec	57	39	55 [9]	43 [8]
6	78	M	Marzec	0	0	0 [0]	0 [0]
7	69	K	Marzec	4	2	3 [1]	3 [1]
8	35	K	Kwiecień	7	6	7 [0]	3 [0]
9	38	K	Kwiecień	2	2	4 [0]	4 [0]
10	41	K	Maj	1	1	0 [0]	0 [0]
11	50	K	Maj	4	3	9 [0]	0 [0]
12	69	M	Maj	3	3	1 [0]	0 [0]
Razem				117	81 (69,2%)	120 [15]	90 (75,0%) [12 (80,0%)]

SOR: szpitalny oddział ratunkowy. _K – kobieta, M – mężczyzna; *Ataki w obrębie brzucha, szyi, krtani i jamy ustnej.

Tabela 132. Charakterystyka populacji włączonej do badania Bygum i wsp., 2019 [106].

Parametr	Pacjenci, N=872		
	Wiek podeszły (≥ 65 lat), N=100 (11,5%)	Młodszy (<65 lat), N=772 (88,5%)	Populacja ogólna, N=872
HAE typ I, n(%)	89 (89,0)	717 (92,9)	806 (92,4)
HAE typ II, n(%)	11 (11,0)	55 (7,1)	66 (7,6)
Płeć żeńska, n(%)	51 (51,0)	471 (61,0)	522 (59,9)
Wiek w momencie włączenia do rejestru, mediana (rozstęp międzykwartyłowy) [lata]	67,9 (63,8-70,9)	36,8 (27,0-47,3)	39,5 (27,9-51,8)
Wiek w momencie wystąpienia objawów, mediana (rozstęp międzykwartyłowy) [lata]	17,0 (7,0-25,0)	12,0 (5,0-19,0)	12,0 (5,0-19,0)
Wiek w momencie diagnozy, mediana (rozstęp międzykwartyłowy) [lata]	41,0 (30,8; 59,0)	19,4 (11,4-30,2)	21,1 (13,1-33,8)

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Opóźnienie diagnozy, mediana (rozstęp międzykwartyłowy) [lata]		23,9 (5,9-37,2)	4,8 (0,21-15,7)	6,1 (0,3-17,5)
Rodzinna historia HAE, n(%)	Tak	71 (71,0)	565 (73,2)	636 (72,9)
	Nie	11 (11,0)	100 (13,0)	111 (12,7)
	Nieznana	7 (7,0)	50 (6,5)	57 (6,5)
	Brak danych	11 (11,0)	57 (7,2)	68 (7,8)
Nasilenie ataku, n(%)	Liczba ataków^	581	5 378	5 959
	Bardzo łagodne	11 (1,9)	18 (0,3)	29 (0,5)
	Łagodne	51 (8,8)	546 (10,2)	597 (10,0)
	Umiarkowane	227 (39,1)	2 202 (40,9)	2 429 (40,8)
	Poważne	219 (37,7)	1 941 (36,1)	2 160 (36,2)
	Bardzo poważne	73 (12,6)	671 (12,5)	744 (12,5)
Lokalizacja ataku, n(%)	Liczba ataków^	726	6 016	6 742
	Skóra	323 (44,5)	2 702 (44,9)	3 025 (44,9)
	Brzuch	369 (50,8)	3 510 (58,3)	3 879 (57,5)
	Krtań	38 (5,2)	293 (4,9)	311 (4,9)
	Inne	70 (9,6)	216 (3,6)	286 (4,2)
Stosowanie leków profilaktycznych, n(%)		2 (3,2)	8 (2,0)	-
Liczba leków sercowo-naczyniowych na pacjenta	Liczba pacjentów	49	66	115
	Mediana (rozstęp międzykwartyłowy)	2,0 (1,0-3,0)	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-2,0)

HAE: dziedziczny obrzęk naczynioruchowy; ^Ataki z dostępnymi danymi o dotkliwości/lokalizacji; ataki z wykluczeniem „brakującego” lub „nieznanego” nasilenia/lokalizacji.

14.5. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA METAANALIZY/ PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO

14.5.1. OCENA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA METAANALIZY DLA BADAŃ RCT Z ZASTOSOWANIEM KONESTATU ALFA, INHIBITORA C1 ESTERAZY, IKATYBANTU

Tabela 133. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia meta-analizy badań z randomizacją dotyczących zastosowania konestatu alfa (analizowanej interwencji) i komparatorów (inhibitora C1 esterazy, ikatybantu).

Referencja	Podobieństwa pomiędzy badaniami	Różnice pomiędzy badaniami	Wnioski
Konestat alfa vs placebo			
Badanie o akronimie C1 1205-01 [2], [3] vs badanie o akronimie C1 1310 [5]-[12]	<u>Identyczna metodyka badań C1 1205-01 i C1 1310:</u> RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA. <u>Podobna populacja:</u> Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy, podobne kryteria włączenia do obu badań pod względem wieku: w badaniu o akronimie C1 1205-01 wiek ≥ 12 lat, w badaniu o akronimie C1 1310 wiek ≥ 13 lat. <u>Niektóre punkty końcowe były podobnie zdefiniowane w obu badaniach:</u> czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie pacjenta na wizualnej skali analogowej oraz czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku w ocenie pacjenta na wizualnej skali analogowej skali intensywności obrzęku.	<u>Różnica w fazach badań:</u> badanie o akronimie C1 1205-01 było badaniem II fazy, a badanie o akronimie C1 1310 było badaniem III fazy. <u>Pod względem schematu dawkowania badania nieznacznie się różniły:</u> Pomimo, że w badaniach o akronimie C1 1205-01 i C1 1310 oceniano efektywność kliniczną dawki 50 j./kg m.c. konestatu alfa, to dodatkowo w badaniu o akronimie C1 1310 u pacjentów >84 kg stosowano stałą dawkę 4200 j. <u>Różnice w długości okresu obserwacji:</u> - 48 godzin w odniesieniu do skuteczności leczenia w badaniu C1 1205-01 vs 24 godziny w badaniu C1 1310; - 90 dni w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii w badaniu C1 1205-01 vs 72 godziny i 97 dni dla bezpieczeństwa w badaniu C1 1310; dodatkowo w badaniu C1 1310 uwzględniano również pacjentów, którzy dostali kolejną dawkę konestatu alfa w ramach leczenia ratunkowego (pacjentów z grupy badanej oraz z grupy leczonej pierwotnie placebo)	Podsumowując, ze względu na istotne różnice w: - schemacie dawkowania leku (nieznaczne, dotyczące stosowania stałej dawki 4200 j. u chorych o masie ciała >84 kg w badaniu C1 1310), - okresie obserwacji dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz sposobie raportowania danych dla pacjentów, - analizowanych punktach końcowych i ich definicjach, <u>przeprowadzenie metaanalizy wyników badań: o akronimie C1 1205-0 i o akronimie C1 1310 było przeciwwskazane.</u>

Referencja	Podobieństwa pomiędzy badaniami	Różnice pomiędzy badaniami	Wnioski
Koncentrat inhibitora C1 esterazy vs placebo			
Badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [51]-[61] i badanie Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]-[55]	<u>Podobna metodyka badań:</u> RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA. <u>Ponadto:</u> w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 przeprowadzono analizę ITT dla skuteczności klinicznej i analizę PP dla profilu bezpieczeństwa, a w badaniu Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 przeprowadzono analizę ITT oraz PP dla skuteczności klinicznej oraz analizę PP dla profilu bezpieczeństwa. <u>Podobna populacja:</u> Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy. <u>Podobny okres obserwacji</u> w odniesieniu do możliwości zakażenia wirusami w wyniku transmisji badano do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia.	<u>Różnice kryteriach włączenia z zakresie umiejscowienia obrzęku:</u> - w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 wyłącznie pacjenci z obrzękami zlokalizowanymi w obrębie jamy brzusznej (wykluczono obrzęk skórny) lub twarzy (wykluczono obrzęk krtaniowy) vs wszystkie lokalizacje w badaniu Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998. <u>Stopień zaawansowania choroby na podstawie średniej liczby ataków/rok:</u> brak danych w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 vs w przedziale od 9,4 do 10,9, minimum 5 ataków w ciągu ostatniego roku w badaniu Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998. <u>Poziom inhibitora C1 esterazy u pacjentów włączonych do badania:</u> brak danych w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 vs ok. 11% prawidłowej wartości w badaniu Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998. <u>Różnice w dawkowaniu 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 vs 25 j./kg m.c. w badaniu Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998. <u>Ponadto</u> w badaniu Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 leczono kilka ataków u tego samego pacjenta, a nie jedynie pierwszy, pojedynczy, który wystąpił u chorego, jak w badaniu I.M.P.A.C.T.1. <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 vs 24 godziny dla skuteczności i działań niepożądanych w badaniu Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998. <u>Badania różniły się analizowanymi punktami końcowymi i ich definicjami:</u> w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1: <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 zdarzeń niepożądanych, ciężkie oraz poważne, a także poszczególne rodzaje zdarzeń niepożądanych; stosowano definicje zawarte w MedDRA v.10.0.	Podsumowując, ze względu na istotne różnice w: - 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 vs 25 j./kg m.c. w badaniu Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998) - oraz liczbie leczonych ataków w przeliczeniu na pacjenta, - charakterystyce populacji pacjentów (wyłącznie pacjenci z obrzękami zlokalizowanymi w obrębie jamy brzusznej (wykluczono obrzęk skórny) lub twarzy (wykluczono obrzęk krtaniowy) w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 vs wszystkie lokalizacje w badaniu Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998), - okresie obserwacji dla głównych punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa; - oraz analizowanych punktach końcowych i ich definicjach, przeprowadzenie metaanalizy wyników badań: o akronimie I.M.P.A.C.T.1 i badania Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 było przeciwwskazane

Referencja	Podobieństwa pomiędzy badaniami	Różnice pomiędzy badaniami	Wnioski
		<i>vs</i> <u>w badaniu Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998.</u> <i>czas rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku przy pierwszym ataku mierzony od momentu zastosowania terapii; czas do całkowitego ustąpienia 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; czas do rozpoczęcia ustępowania objawów we wszystkich lokalizacjach od momentu zastosowania terapii, nie określono sposobu oceny; profil bezpieczeństwa - wymieniono tylko przykłady najczęściej występujących działań niepożądanych; nie podano zestawu pojęć, którym opierano się przy ocenie działań niepożądanych.</i>	
Ikatybant vs placebo			
Badanie o akronimie FAST-1 [76]-[78] vs badanie o akronimie FAST-3 [79]-[83]	<u>Identyczny opis obu badań:</u> RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA, analiza ITT dla skuteczności klinicznej. <u>Podobna populacja pod względem ogólnych kryteriów włączenia:</u> Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem nacynioruchowym 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. <u>Schemat dawkowania:</u> <u>Identyczna dawka ikatybantu – 30 mg.</u> Podanie w grupach kontrolnych placebo. <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	<u>Różnice w sposobie analizy danych:</u> analizy populacji bezpieczeństwa: analiza ITT w badaniu o akronimie FAST-1 i analiza PP w badaniu o akronimie FAST-3. <u>Różnice dotyczące szczegółowych kryteriów włączenia:</u> Umiejscowienia obrzęku kwalifikującego do włączenia do badania: w badaniu o akronimie FAST-1 wyłączano pacjentów z atakami krtaniowymi <i>vs</i> badanie o akronimie FAST-3, 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 <i>vs</i> 0,7–7,3 (średnia na 6 miesięcy) w badaniu o akronimie FAST-3. <u>Różnice dotyczyły raportowania wyników dla czasu obserwacji:</u> Między 8, 10, 12–15 godziną po zastosowaniu leczenia w badaniu o akronimie FAST-1 <i>vs</i> 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. <u>Różnice dotyczyły analizy punktów końcowych:</u> <u>w badaniu o akronimie FAST-1:</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 kolejne 3 pomiary, a pierwszy z nich uznawano za wystąpienie istotnej klinicznie poprawy;	Podsumowując, ze względu na różnice w: - charakterystyce populacji pacjentów (umiejscowienie obrzęku, stopień zaawansowania choroby, w badaniu o akronimie FAST-1 wyłączano pacjentów z atakami krtaniowymi <i>vs</i> w badaniu o akronimie FAST-3 wykluczano tylko pacjentów z poważnymi obrzękami krtaniowymi), - większości analizowanych punktów końcowych i ich definicji, - okresie obserwacji (skuteczność kliniczna: po 5 dniach obserwacji w badaniu o akronimie FAST-1 <i>vs</i> po 14 dniach obserwacji w badaniu o akronimie FAST-3; profil bezpieczeństwa: 24 tygodnie w badaniu o akronimie FAST-1 <i>vs</i> 16 dni obserwacji w badaniu o akronimie FAST-3), <u>przeprowadzenie metaanalizy wyników badań: FAST-1 i FAST-3 było przeciwwskazane.</u>

Referencja	Podobieństwa pomiędzy badaniami	Różnice pomiędzy badaniami	Wnioski
	leczenia oraz w dniach 2–5. Wizyty kontrolne w 2–5 i 14 dniu oraz w 5 i 24 tygodniu. <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/zdarzeń niepożądanych.	<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; <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>); <i>czas do wystąpienia poprawy</i> oceniany w odniesieniu do nasilenia objawów, nie podano definicji (analiza <i>post hoc</i>); <i>konieczność zastosowania terapii ratunkowej</i> w ciągu pierwszych 12 lub 48 godzin od ataku. <u>w badaniu o akronimie FAST-3:</u> <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; <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; <i>czas do wystąpienia 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; <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.	

14.5.2. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA PORÓWNANIA POŚREDNIEGO KONESTATU ALFA Z INHIBITOREM C1 ESTERAZY I IKATYBANTEM

Konestat alfa vs koncentrat inhibitora C1 esterazy

W toku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 2 badania RCT dla konestatu alfa, stosowanego w rekomendowanej dawce: badanie C1 1205-01 [2], [3] i badanie o akronimie C1 1310 [5]-[12], jak również 2 badania RCT dla koncentratu inhibitora C1 esterazy (Berinert®): badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [51]-[61] i badanie Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]-[55]. W związku z tym rozważono możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego konestatu alfa z inhibitorem C1 esterazy z wykorzystaniem wspólnego komparatora – tj. placebo. Z uwagi na brak możliwości wykonania metaanalizy badań zarówno dla analizowanej interwencji jak i komparatora, w poniższej tabeli rozpatrzono możliwość przeprowadzenia następujących wariantów porównania pośredniego:

- badanie C1 1205-01 [2], [3] vs badanie I.M.P.A.C.T.1 [51]-[61];
- badanie C1 1205-01 [2], [3] vs badanie Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]-[55];
- badanie C1 1310 [5]-[12] vs badanie I.M.P.A.C.T.1 [51]-[61];
- badanie C1 1310 [5]-[12] vs badanie Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]-[55].

Tabela 134. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy zastosowaniem konestatu alfa (analizowanej interwencji) i komparatora - inhibitora C1 esterazy.

Referencja	Podobieństwa pomiędzy badaniami	Różnice pomiędzy badaniami	Wnioski
Konestat alfa vs inhibitor C1 esterazy (poprzez wspólny komparator – placebo)			
Badanie o akronimie C1 1205-01 [2], [3] I.M.P.A.C.T.1 [51]-[61]	<u>Identyczna metodyka badań:</u> RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, międzynarodowe w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA. <u>Podobna populacja pod względem ogólnych kryteriów włączenia:</u> pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy.	<u>Różnice dotyczyły rodzaju analizy:</u> w badaniu I.M.P.A.C.T.1 analiza ITT dla skuteczności klinicznej i analiza PP dla profilu bezpieczeństwa vs w badaniu C1 1205-01 analiza mITT dla skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa oraz analiza PP dla skuteczności klinicznej. <u>Różnice w charakterystyce pacjentów włączonych do badań:</u> - <u>wieku pacjentów:</u> w badaniu I.M.P.A.C.T.1 wiek ≥ 6 lat vs w badaniu C1 1205-01 wiek ≥ 12 lat, - <u>intensywności ataku kwalifikującej do włączenia do badania:</u> brak	Podsumowując, ze względu na istotne różnice w: - metody analizy danych (w badaniu C1 1205-01 analiza mITT dla skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa oraz analiza PP dla skuteczności klinicznej vs w badaniu I.M.P.A.C.T.1 analiza ITT dla skuteczności klinicznej i analiza PP dla profilu bezpieczeństwa), - charakterystyce populacji pacjentów (nasilenie ataku kwalifikującego do włączenia

Referencja	Podobieństwa pomiędzy badaniami	Różnice pomiędzy badaniami	Wnioski
	<u>Taka sama interwencja w grupie kontrolnej:</u> w obu abadaniach stosowano placebo. <u>Podobna ocena punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa, przy zastosowaniu innej wersji klasyfikacji działań/zdarzeń niepożądanych:</u> - w badaniu C1 1205-01 - profil bezpieczeństwa - liczba działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ostre oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań/zdarzeń niepożądanych. Stosowano definicje zawarte w MedDRA v.9.1. vs w badaniu I.M.P.A.C.T.1 - profil bezpieczeństwa - liczba działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ostre oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań/zdarzeń niepożądanych; stosowano definicje zawarte w MedDRA v.10.0.	danych w badaniu I.M.P.A.C.T.1 vs ≥ 50 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS w badaniu C1 1205-01; - <u>umiejscowieniu obrzęku:</u> wyłącznie pacjenci z obrzękami zlokalizowanymi w obrębie jamy brzusznej (wykluczono obrzęk skóry) lub twarzy (wykluczono obrzęk krtaniowy) w badaniu I.M.P.A.C.T.1 vs obrzęk we wszystkich lokalizacjach w badaniabadaniu C1 1205-01; - <u>stopnia zaawansowania choroby na podstawie średniej liczby ataków/rok:</u> brak danych w badaniu I.M.P.A.C.T.1 vs w badaniu C1 1205-01 w przedziale od 27,7 do 34,5, - <u>poziomu inhibitora C1 esterazy:</u> brak danych w badaniu I.M.P.A.C.T.1 vs $< 50\%$ normy w badaniu C1 1205-01; - <u>podania terapii w ciągu 5 godzin od momentu pierwszych objawów ataku:</u> tak - w badaniu C1 1205-01 vs brak danych w badaniu I.M.P.A.C.T.1. <u>Różne lub odmiennie zdefiniowane punkty końcowe dotyczące skuteczności klinicznej:</u> - w badaniu C1 1205-01: <i>czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku</i> - za początek ustępowania objawów przyjęto punkt czasowy, w którym ocena ostrości objawów obrzęku na podstawie wizualnej skali analogowej (VAS) obniżyła się o minimum 20 mm w porównaniu do punktu początkowego (w przypadku gdy pacjent miał kilka obrzęków, do analizy wybierano czas dla lokalizacji, gdzie najwcześniej odnotowano poprawę) lub o 1 stopień w 6-stopniowej skali oceny intensywności obrzęku w ocenie badacza; <i>czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku</i> – 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 ≤ 1 stopnia w 6-stopniowej skali oceny intensywności obrzęku w ocenie badacza; <i>odpowiedź na leczenie</i> - 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); <i>niepowodzenie leczenia</i> - 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	do badania, umiejscowienie obrzęku, stopień zaawansowania choroby, poziom inhibitora C1 esterazy, wiek, czas podania leku od wystąpienia pierwszych objawów obrzęku), - analizowanych punktach końcowych (w badaniu C1 1205-01 analizowano odpowiedź na leczenie vs w badaniu o I.M.P.A.C.T.1 analizowano liczbę pacjentów, u których wystąpiły wymioty oraz konieczność zastosowania terapii ratunkowej), - definicjach punktów końcowych (w badaniu C1 1205-01 niepowodzenie leczenia, czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku, czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku vs w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy, czas do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów obrzęku, odsetek pacjentów, u których objawy ataku obrzęku naczynioruchowego uległy pogorszeniu), - okresie obserwacji (4 godziny i 48 godzin w odniesieniu do skuteczności leczenia i 90 dni (około 13 tygodni) w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii w badaniu C1 1205-01 vs 4 godziny po zastosowaniu terapii, 9 dni dla działań niepożądanych oraz ocena możliwości zakażenia chorobami wirusowymi do 12 tygodni po leczeniu w badaniu I.M.P.A.C.T.1), nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego między konestatem alfa i koncentratem inhibitora C1 esterazy poprzez placebo.

Referencja	Podobieństwa pomiędzy badaniami	Różnice pomiędzy badaniami	Wnioski
		pierwszych 4 godzin lub po zanotowaniu pierwszej poprawy lub pacjent przyjął leki mogące zaburzać działanie zastosowanej terapii przed wystąpieniem pierwszych objawów poprawy. vs - w badaniu I.M.P.A.C.T.1: <i>czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy</i> - subiektywna ocena pacjenta, nie stosowano skali w ciągu 24 godzin od zastosowania terapii; <i>czas do wystąpienia całkowitej poprawy</i> wszystkich objawów obrzęku w tym bólu, - subiektywna ocena pacjenta, nie stosowano skali w ciągu 24 godzin od zastosowania terapii; <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</i>, 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; <i>średnia liczba epizodów wymiotów</i> w ciągu 4 godzin od zastosowania terapii. Różny czas obserwacji: - 48 godzin w odniesieniu do skuteczności leczenia i 90 dni w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii w badaniu C1 1205-01 vs 4 godziny po zastosowaniu terapii, 9 dni dla działań niepożądanych oraz ocena możliwości zakażenia chorobami wirusowymi do 12 tygodni po leczeniu w badaniu I.M.P.A.C.T.1.	
Badanie o akronimie C1 1205-01 [2], [3] vs badanie Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]–[55]	<u>Identyczna metodyka badań:</u> RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA. <u>Podobna populacja:</u> pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esteraazy, włączeni pacjenci zgłosili się nie później niż do 5 godzin po pierwszych objawach ataku; pacjentów włączano niezależnie od umiejscowienia obrzęku.	<u>Różnice dotyczyły niektórych aspektów metodologii:</u> - badanie Wayets/Kunschak nie było międzynarodowe, w przeciwieństwie do badania C1 1205-01; - w badaniu Wayets/Kunschak przeprowadzono analizę ITT oraz PP dla skuteczności klinicznej i analizę PP dla profilu bezpieczeństwa vs w badaniu C1 1205-01 przeprowadzono analizę mITT dla skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa oraz analizę PP dla skuteczności klinicznej. <u>Różnice w niektórych cechach rekrutowanych pacjentów:</u> - <u>wiek pacjentów:</u> w badaniu Wayets/Kunschak wiek ≥ 7 lat vs w badaniu C1 1205-01 wiek ≥ 12 lat; - intensywność ataku kwalifikująca do włączenia do badania: brak	Podsumowując, ze względu na istotne różnice w: - projekcie badania/metodach analizy danych (w przeciwieństwie do badania C1 1205-01, badanie Wayets/Kunschak nie było międzynarodowe; w badaniu C1 1205-01 analiza mITT dla skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa oraz analiza PP dla skuteczności klinicznej vs w badaniu Wayets/Kunschak przeprowadzono analizę ITT oraz PP dla skuteczności klinicznej), - charakterystyce populacji pacjentów (nasilenie ataku kwalifikującego do włączenia do badania, stopień zaawansowania choroby,

Referencja	Podobieństwa pomiędzy badaniami	Różnice pomiędzy badaniami	Wnioski
	<u>Taka sama interwencja w grupie kontrolnej:</u> w obu badaniach stosowano placebo.	danych w badaniu Wayets/Kunschak vs ≥ 50 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS w badaniu C1 1205-01; - <u>stopień zaawansowania choroby na podstawie średniej liczby ataków/rok</u>: w przedziale od 9,4 do 10,9, minimum 5 ataków w ciągu ostatniego roku w badaniu Wayets/Kunschak vs w przedziale od 25,7 do 34,5 w badaniu C1 1205-01; - <u>poziom inhibitora C1 esteraazy</u>: $< 30\%$ normy w badaniu Wayets/Kunschak vs $< 50\%$ normy w badaniu C1 1205-01. <u>Różne lub odmiennie zdefiniowane punkty końcowe dotyczące skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa:</u> - <u>w badaniu Wayets/Kunschak</u>: <i>czas rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku</i> przy pierwszym ataku mierzony od momentu zastosowania terapii (brak danych w jakiej skali); <i>czas do całkowitego ustąpienia obrzęku</i> przy pierwszym ataku mierzony od momentu zastosowania terapii; <i>czas do rozpoczęcia ustępowania objawów</i> we wszystkich lokalizacjach od momentu zastosowania terapii, nie określono sposobu oceny; <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>profil bezpieczeństwa</i> - wymieniono przykłady najczęściej występujących działań niepożądanych; nie podano zestawu pojęć, na którym opierano się przy ocenie działań niepożądanych vs <u>w badaniu C1 1205-01</u>: <i>czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku</i> - za początek ustępowania objawów przyjęto punkt czasowy, w którym ocena ostrości objawów obrzęku na podstawie wizualnej skali analogowej (VAS) obniżyła się o minimum 20 mm w porównaniu do punktu początkowego (w przypadku gdy pacjent miał kilka obrzęków, do analizy wybierano czas dla lokalizacji, gdzie najwcześniej odnotowano poprawę) lub o 1 stopień w 6-stopniowej skali oceny intensywności obrzęku w ocenie badacza; <i>czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku</i> - 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 wynosiła ≤ 1 punktu w 6-stopniowej skali oceny intensywności obrzęku w ocenie badacza; <i>odpowiedź na leczenie</i> - zdefiniowano jako odsetek pacjentów,	poziom inhibitora C1 esteraazy, wiek), - analizowanych punktach końcowych oraz ich definicjach (czas rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku przy pierwszym ataku, czas do całkowitego ustąpienia obrzęku przy pierwszym ataku, czas do rozpoczęcia ustępowania objawów we wszystkich lokalizacjach, odpowiedź na leczenie, profil bezpieczeństwa), - okresie obserwacji (4 godziny i 48 godzin w odniesieniu do skuteczności leczenia i 90 dni (około 13 tygodni) w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii w badaniu C1 1205-01 vs 4 godziny lub 24 godziny dla działań niepożądanych oraz ocena możliwości zakażenia chorobami wirusowymi do 12 miesięcy po leczeniu w badaniu Wayets/Kunschak), nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego między konestatem alfa i koncentratem inhibitora C1 esteraazy poprzez placebo.

Referencja	Podobieństwa pomiędzy badaniami	Różnice pomiędzy badaniami	Wnioski
		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); <i>niepowodzenie leczenia</i> - 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; <i>profil bezpieczeństwa</i> - liczba działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ostre oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań niepożądanych. Stosowano definicje zawarte w MedDRA v9.1. Różny okres obserwacji: 24 godziny dla działań niepożądanych i ocena możliwości zakażenia wirusami w wyniku transmisji do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia w badaniu Wayets/Kunschak vs 48 godzin w odniesieniu do skuteczności leczenia i 90 dni w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii w badaniu C1 1205-01.	
Badanie o akronimie C1 1310 [5]-[12] vs badanie I.M.P.A.C.T.1 [51]-[61]	<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, a analizę profilu bezpieczeństwa w populacji PP. <u>Podobna populacja:</u> pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esteraazy. W przypadku badania C1 1310 <u>poziom inhibitora C1 esteraazy</u> <50% normy, a w badaniu I.M.P.A.C.T.1 brak danych. <u>Taka sama interwencja w grupie kontrolnej:</u> w obu badaniach stosowano placebo. <u>Taki sam okres obserwacji dla danych z</u>	<u>Różnice dotyczące szczegółowych cech rekrutowanych pacjentów, pod względem:</u> - <u>wieku</u> w badaniu C1 1310 ≥ 13 lat vs w badaniu I.M.P.A.C.T.1 ≥ 6 lat; - <u>intensywności ataku kwalifikującej do włączenia do badania:</u> ≥ 50 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS w badaniu C1 1310 vs brak danych w badaniu I.M.P.A.C.T.1; - <u>umiejscowienia obrzęku:</u> obrzęk we wszystkich lokalizacjach w badaniu C1 1310 vs umiarkowany lub ostry atak obrzęku twarzy (ale nie krtaniowy) lub w części brzusznej (wykluczono obrzęk skórnny) w badaniu I.M.P.A.C.T.1 – brak danych w jakiej skali oceniano intensywność ataku; <u>Czas podania leku - podanie od momentu pierwszych objawów ataku:</u> w ciągu 5 godzin w badaniu C1-1310 vs brak danych w badaniu I.M.P.A.C.T.1. <u>W badaniach analizowano odmienne/inaczej zdefiniowane punkty końcowe:</u> w badaniu C1 1310:	Podsumowując, ze względu na istotne różnice w zakresie: - charakterystyki populacji pacjentów (wieku, prawdopodobnie – intensywności ataku w momencie kwalifikacji do badania, umiejscowienia ataku – w badaniu I.M.P.A.C.T.1. – bez ataków krtaniowych oraz obrzęków skórnych w obrębie brzucha), - analizy odmiennych punktów końcowych lub punktów końcowych o odmiennych definicjach, - okresu obserwacji dla oceny profilu bezpieczeństwa (72 godziny i 97 dni dla działań/zdarzeń niepożądanych w badaniu C1 1310 vs 9 dni (12 tygodni w przypadku zakażenia wirusowego; dane dotyczące zdarzeń niepożądanych podano po 4 godzinach) w badaniu I.M.P.A.C.T.1.; przeprowadzenie porównania pośredniego między ikatytantem i

Referencja	Podobieństwa pomiędzy badaniami	Różnice pomiędzy badaniami	Wnioski
	<u>zakresu skuteczności: 24 godziny w obu badaniach.</u> W badaniach analizowano podobne punkty końcowe z zakresu profilu bezpieczeństwa: liczba zdarzeń/działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkie oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań niepożądanych; w badaniu C1 1310 i w I.M.P.A.C.T.1 nie podano w oparciu o jaką klasyfikację definiowano działania/zdarzenia niepożądane.	- 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,; - odsetek pacjentów, u których zastosowano terapię ratunkową lub inną terapię towarzyszącą przed rozpoczęciem ustępowania objawów ataku vs <u>w badaniu I.M.P.A.C.T.1.:</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 (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). <u>Różny okres obserwacji dla analizy bezpieczeństwa:</u> 72 godziny i 97 dni dla bezpieczeństwa w badaniu C1-1310 vs 9 dni dla bezpieczeństwa (12 tygodni w przypadku zakażenia wirusowego; dane dotyczące zdarzeń niepożądanych podano po 4 godzinach) w badaniu I.M.P.A.C.T.1.	konstatem alfa poprzez placebo na postawie badań o akronimach C1 1310 i I.M.P.A.C.T.1. było przeciwwskazane.
Badanie o akronimie C1 1310 [5]-[12] vs badanie Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]–[55]	<u>Identyczna metodyka badań:</u> RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA. Analizę dla skuteczności klinicznej przeprowadzono w obu badaniach w populacji ITT, a analizę profile bezpieczeństwa w populacji PP. W badaniu Wayets/Kunschak dodatkowo ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji PP. <u>Podobna populacja:</u>	<u>Różnice dotyczące szczegółów metodyki:</u> Badanie Wayets/Kunschak nie było międzynarodowe, w przeciwieństwie do badania C1 1310. <u>Różnice dotyczące szczegółowych cech rekrutowanych pacjentów, pod względem:</u> - <u>poziomu inhibitora C1 esteraazy:</u> w badaniu C1 1310 <50% normy a w badaniu Wayets/Kunschak poziom funkcjonalnego inhibitora C1 esteraazy <30% normy; - <u>wieku</u> w badaniu C1 1310 ≥13 lat vs w badaniu	Podsumowując, ze względu na istotne różnice w zakresie: - charakterystyki populacji pacjentów (wieku, poziomu inhibitora C1 esteraazy, prawdopodobnie intensywności ataku kwalifikującego do badania, stopnia zaawansowania choroby), - analizy odmiennych punktów końcowych lub punktów końcowych o odmiennych definicjach,

Referencja	Podobieństwa pomiędzy badaniami	Różnice pomiędzy badaniami	Wnioski
	pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esteraży. <u>Taka sama interwencja w grupie kontrolnej:</u> w obu badaniach stosowano placebo. <u>Podobny czas podania leku - podanie od momentu pierwszych objawów ataku:</u> w ciągu 5 godzin w badaniu C1-1310 i w badaniu Wayets/Kunschak. <u>Taki sam okres obserwacji dla danych z zakresu skuteczności:</u> 24 godziny w obu badaniach.	Wayest/Kunschak ≥ 7 lat; - intensywności ataku kwalifikującej do włączenia do badania: ≥ 50 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS w badaniu C1 1310 vs brak danych w badaniu Wayets/Kunschak; - stopnia zaawansowania choroby na podstawie średniej liczby ataków/rok: w przedziale od 24,9 do 30,6/rok w badaniu C1 1310 vs w przedziale od 9,4 do 10,9, minimum 5 ataków w ciągu ostatniego roku w badaniu Wayets/Kunschak. <u>W badaniach analizowano odmienne/inaczej zdefiniowane punkty końcowe:</u> <u>w badaniu C1 1310:</u> - 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, - odsetek pacjentów, u których zastosowano terapię ratunkową lub inną terapię towarzyszącą przed rozpoczęciem ustępowania objawów ataku; - liczba zdarzeń/działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkie oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań niepożądanych; nie podano w oparciu o jaką klasyfikację definiowano działania/zdarzenia niepożądane vs <u>w badaniu Wayets/Kunschak:</u> - czas rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku przy pierwszym ataku mierzony od momentu zastosowania terapii (brak danych w jakiej skali); - czas do całkowitego ustąpienia obrzęku przy pierwszym ataku mierzony od momentu zastosowania terapii; - czas do rozpoczęcia ustępowania objawów we wszystkich lokalizacjach od momentu zastosowania terapii, nie określono sposobu oceny; - 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 - wymieniono przykłady najczęściej występujących działań/zdarzeń niepożądanych; nie podano	- okresu obserwacji dla oceny profilu bezpieczeństwa (72 godziny i 97 dni dla działań/zdarzeń niepożądanych w badaniu C1 1310 vs 24 godziny dla działań niepożądanych i ocena możliwości zakażenia wirusami w wyniku transmisji do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia w badaniu Wayets/Kunschak; <u>przeprowadzenie porównania pośredniego między konstatem alfa a koncentratem inhibitora C1 esteraży poprzez placebo na podstawie badań o akronimach C1 1310 i I.M.P.A.C.T.1. było przeciwwskazane.</u>

Referencja	Podobieństwa pomiędzy badaniami	Różnice pomiędzy badaniami	Wnioski
		zestawu pojęć, na podstawie którego opierano się przy ocenie działań/zdarzeń niepożądanych Różny okres obserwacji dla analizy bezpieczeństwa: 72 godziny i 97 dni dla bezpieczeństwa w badaniu C1-1310 vs 24 godziny dla działań niepożądanych i ocena możliwości zakażenia wirusami w wyniku transmisji do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia w badaniu Wayets/Kunschak.	

Konestat alfa vs ikatybant

W toku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 2 badania RCT dla konestatu alfa, stosowanego w rekomendowanej dawce: badanie C1 1205-01 [2], [3] i badanie o akronimie C1 1310 [5]-[12], jak również 2 badania RCT dla ikatybantu (Firazyr): badanie o akronimie FAST-1 [76]-[78] i badanie FAST-3 [79]-[83]. W związku z tym rozważono możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego konestatu alfa z ikatybantem z wykorzystaniem wspólnego komparatora – tj. placebo. Z uwagi na brak możliwości wykonania meta-analizy badań zarówno dla analizowanej interwencji jak i komparatora, w poniższej tabeli rozpatrzono możliwość przeprowadzenia następujących wariantów porównania pośredniego:

- badanie C1 1205-01 [2], [3] vs badanie FAST-1 [76]-[78];
- badanie C1 1205-01 [2], [3] vs badanie FAST-3 [79]-[83];
- badanie C1 1310 [5]-[12] vs badanie FAST-1 [76]-[78];
- badanie C1 1310 [5]-[12] vs badanie FAST-3 [79]-[83].

Tabela 135. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy zastosowaniem konestatu alfa (analizowanej interwencji) i komparatora - ikatybantu.

Referencja	Podobieństwa pomiędzy badaniami	Różnice pomiędzy badaniami	Wnioski
Konestat alfa vs ikatybant (poprzez wspólny komparator – placebo)			
Badanie o akronimie C1 1205-01 [2], [3] vs badanie	<u>Identyczna metodyka badań:</u> RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> ,	<u>Różnica dotyczyła niektórych aspektów metodyki:</u> w badaniu C1 1205-01 przeprowadzono analizę mITT dla skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa oraz analizę PP dla skuteczności klinicznej vs w badaniu FAST-1 przeprowadzono analizę ITT dla skuteczności i	Podsumowując, ze względu na istotne różnice w: - analizowanej populacji (w badaniu o C1 1205-01 analiza mITT dla skuteczności

Referencja	Podobieństwa pomiędzy badaniami	Różnice pomiędzy badaniami	Wnioski
FAST-1 [76]-[78]	podtyp IIA. <u>Podobna populacja:</u> pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esteraazy oraz o podobnym poziomie inhibitora C1 esteraazy (<50% normy). <u>Taka sama interwencja w grupie kontrolnej:</u> w obu badaniach stosowano placebo. <u>W badaniach analizowano podobne punkty końcowe z zakresu profilu bezpieczeństwa:</u> liczba zdarzeń/działania niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ostre oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań/zdarzeń niepożądanych; <u>w badaniu C1 1205-01</u> stosowano definicje zawarte w MedDRA v.9.1. vs <u>w badaniu FAST-1:</u> nie podano w oparciu o jaką klasyfikację definiowano działania niepożądane.	bezpieczeństwa. <u>Różnice dotyczące szczegółowych cech rekrutowanych pacjentów, pod względem:</u> - <u>wiek</u> w badaniu C1 1205-01 wiek ≥ 12 lat vs w badaniu FAST-1 wiek ≥ 18 lat; - <u>intensywności ataku kwalifikującej do włączenia do badania:</u> ≥ 50 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS w badaniu C1 1205-01 vs ≥ 30 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS w badaniu FAST-1, - <u>umiejscowienia obrzęku:</u> obrzęk we wszystkich lokalizacjach w badaniu C1 1205-01 vs z wykluczeniem obrzęków krtaniowych w badaniu FAST-1, - <u>stopnia zaawansowania choroby:</u> na podstawie średniej liczby ataków/rok w badaniu C1 1205-01 w przedziale od 27,7 do 34,5 vs na podstawie liczby ataków: 12–17 w ciągu 6 miesięcy (mediana) w badaniu FAST-1, - <u>czasu podania leku podanie od momentu pierwszych objawów ataku:</u> w badaniu C1 1205-01 w ciągu 5 godzin vs w badaniu FAST-1 w ciągu 6 godzin. <u>W badaniach analizowano odmienne punkty końcowe:</u> - <u>w badaniu C1 1205-01:</u> <i>niepowodzenie leczenia</i> - 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, - vs - <u>w badaniu FAST-1:</u> <i>konieczność zastosowania terapii ratunkowej;</i> <i>czas do rozpoczęcia ustępowania obrzęku</i> w ocenie pacjenta i badacza; <i>redukcja intensywności objawów obrzęku</i> po 4 i 12 godzinach; <i>czas do rozpoczęcia ustępowania obrzęku</i> oceniany w odniesieniu do pojedynczych objawów (obrzęku skóry, bólu skóry, bólu brzucha); <i>czas do rozpoczęcia ustępowania obrzęku</i> oceniany w zależności od nasilenia obrzęku. <u>W badaniach analizowano odmienne zdefiniowane punkty końcowe:</u> <u>w badaniu C1 1205-01:</u> <i>odpowiedź na leczenie</i> - 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);	klinicznej i profilu bezpieczeństwa oraz analiza PP dla skuteczności klinicznej vs w badaniu FAST-1 analiza ITT dla skuteczności klinicznej i dla profilu bezpieczeństwa), - charakterystyce populacji pacjentów (nasilenie ataku kwalifikującego do włączenia do badania, umiejscowienie obrzęku, stopień zaawansowania choroby, wiek, czas podania leku od wystąpienia pierwszych objawów obrzęku), - analizowanych punktach końcowych (w badaniu C1 1205-01 analizowano niepowodzenie leczenia vs w badaniu FAST-1 analizowano konieczność zastosowania terapii ratunkowej, czas do rozpoczęcia ustępowania obrzęku, którego ocena dokonana została przez badacza oraz przez pacjenta, czas do rozpoczęcia ustępowania obrzęku w odniesieniu do pojedynczych objawów, czas do rozpoczęcia ustępowania obrzęku w zależności od nasilenia obrzęku, redukcja intensywności objawów obrzęku), - definicjach punktów końcowych (odpowiedź na leczenie, czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku, czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku), - okresie obserwacji (4 godziny i 48 godzin w odniesieniu do skuteczności leczenia i 90 dni (około 13 tygodni) w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii w badaniu C1 1205-01 vs 4 godziny i 5 dni oraz w 5 i 24 tygodniu w badaniu FAST-1), nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego między konstatem alfa i ikatybantem poprzez placebo.

Referencja	Podobieństwa pomiędzy badaniami	Różnice pomiędzy badaniami	Wnioski
		vs w badaniu FAST-1: 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; w badaniu C1 1205-01: czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku - za początek ustępowania objawów przyjęto punkt czasowy, w którym ocena ostrości objawów obrzęku na podstawie wizualnej skali analogowej (VAS) obniżyła się o minimum 20 mm w porównaniu do punktu początkowego (w przypadku gdy pacjent miał kilka obrzęków, do analizy wybierano czas dla lokalizacji, gdzie najwcześniej odnotowano poprawę) lub o 1 stopień w 6-stopniowej skali oceny intensywności obrzęku w ocenie badacza; vs w badaniu FAST-1: czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy - zdefiniowano jako zmniejszenie obrzęku o 30% lub 50% (analiza <i>post hoc</i>) w odniesieniu do pomiaru początkowego, utrzymujące się przez kolejne 3 pomiary, pierwszy z tych pomiarów uznano za początek klinicznie istotnej poprawy, pomiar na podstawie wizualnej skali analogowej VAS; w badaniu C1 1205-01: czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku – 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 wynosiła ≤1 stopnia w 6-stopniowej skali oceny intensywności obrzęku w ocenie badacza, vs w badaniu FAST-1: czas do prawie całkowitego ustąpienia obrzęku zdefiniowano jako pierwszy z 3 kolejnych pomiarów, w którym wszystkie pomiary przeprowadzone w oparciu o wizualną skalę analogową były mniejsze niż 10 mm. Różny okres obserwacji w badaniach: ocena ustępowania objawów w oparciu o wizualną skalę analogową do 4 godzin po podaniu terapii oraz po 16, 24 i 48 godzinach (po tym czasie pomiar przynajmniej 1x dziennie aż do wystąpienia minimalnych objawów), 90 dni w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii w badaniu C1 1205-01 vs ocena ustępowania objawów na wizualnej skali analogowej co 30 minut przez	

Referencja	Podobieństwa pomiędzy badaniami	Różnice pomiędzy badaniami	Wnioski
		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 FAST-1.	
Badanie o akronimie C1 1205-01 [2], [3] vs badanie FAST-3 [79]-[83]	<u>Identyczna metodyka badań:</u> RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA. <u>Podobna populacja:</u> pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esteraazy oraz o podobnym poziomie inhibitora C1 esteraazy (<50% normy). <u>Taka sama interwencja w grupie kontrolnej:</u> w obu badaniach stosowano placebo. <u>W badaniach analizowano podobne punkty końcowe z zakresu profilu bezpieczeństwa:</u> liczba zdarzeń/działan niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ostre oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań/zdarzeń niepożądanych; <u>w badaniu C1 1205-01</u> stosowano definicje zawarte w MedDRA v.9.1. vs <u>w badaniu FAST-3</u> nie podano w oparciu o jaką klasyfikację definiowano działania/zdarzenia niepożądane.	<u>Różnica dotyczyła niektórych aspektów metodyki:</u> w badaniu C1 1205-01 przeprowadzono analizę mITT dla skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa oraz analizę PP dla skuteczności klinicznej vs w badaniu FAST-analizę ITT dla skuteczności klinicznej, analizę PPA dla bezpieczeństwa oraz analiza PPA dla skuteczności klinicznej. <u>Różnice dotyczące szczegółowych cech rekrutowanych pacjentów, pod względem:</u> - <u>wiek</u> w badaniu C1 1205-01 wiek ≥ 12 lat vs w badaniu FAST-3 wiek ≥ 18 lat; - <u>intensywności ataku kwalifikującej do włączenia do badania:</u> ≥ 50 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS w badaniu C1 1205-01 vs ≥ 30 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS w badaniu FAST-3, - <u>umiejscowienia obrzęku:</u> obrzęk we wszystkich lokalizacjach w badaniu C1 1205-01 vs wykluczenie poważnych obrzęków krtaniowych w badaniu FAST-3 (dopuszczono chorych z obrzękami krtaniowymi o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu), - <u>stopnia zaawansowania choroby:</u> na podstawie średniej liczby ataków/rok w badaniu C1 1205-01 w przedziale od 27,7 do 34,5 vs na podstawie średniej liczby ataków na 6 miesięcy 0,7–7,3 w badaniu FAST-3, - <u>czasu podania leku</u> podanie od momentu pierwszych objawów ataku: w badaniu C1 1205-01 w ciągu 5 godzin vs w badaniu FAST-3 w ciągu 6 godzin. <u>W badaniach analizowano odmienne punkty końcowe:</u> - <u>w badaniu C1 1205-01:</u> <i>nieprowadzenie leczenia</i> - 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; <i>odpowiedź na leczenie</i> - 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). vs	Podsumowując, ze względu na istotne różnice w: - analizowanej populacji (w badaniu C1 1205-01 analiza mITT dla skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa oraz analiza PP dla skuteczności klinicznej vs w badaniu FAST-3 analiza ITT dla skuteczności klinicznej i analiza PP dla profilu bezpieczeństwa), - charakterystyce populacji pacjentów (nasilenie ataku kwalifikującego do włączenia do badania, umiejscowienie obrzęku, stopień zaawansowania choroby, wiek, czas podania leku od wystąpienia pierwszych objawów obrzęku), - analizowanych punktach końcowych (w badaniu C1 1205-01 analizowano niepowodzenie leczenia vs w badaniu FAST-3 analizowano konieczność zastosowania terapii ratunkowej, czas do rozpoczęcia ustępowania obrzęku ocenianego na podstawie 8-stopniowej skali intensywności obrzęku dokonana przez badacza oraz przez pacjenta, czas do rozpoczęcia ustępowania obrzęku oceniany w odniesieniu do pojedynczych objawów), - definicjach punktów końcowych (odpowiedź na leczenie, czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku, czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku), - okresie obserwacji (4 godziny i 48 godzin w odniesieniu do skuteczności leczenia i 90 dni (około 13 tygodni) w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii w badaniu C1 1205-01 vs 4 godziny i 14 dni oraz w 5 i 24 tygodniu w badaniu FAST-3), nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego między konestatem alfa i ikatybantem poprzez placebo.

Referencja	Podobieństwa pomiędzy badaniami	Różnice pomiędzy badaniami	Wnioski
		- w badaniu FAST-3: konieczność zastosowania terapii ratunkowej 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; czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy 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 rozpoczęcia ustępowania obrzęku 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; czas do rozpoczęcia ustępowania obrzęku 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. <u>W badaniach analizowano odmiennie zdefiniowane punkty końcowe:</u> - w badaniu C1 1205-01: czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku - za początek ustępowania objawów przyjęto punkt czasowy, w którym ocena ostrości objawów obrzęku na podstawie wizualnej skali analogowej (VAS) obniżyła się o minimum 20 mm w porównaniu do punktu początkowego (w przypadku gdy pacjent miał kilka obrzęków, do analizy wybierano czas dla lokalizacji, gdzie najwcześniej odnotowano poprawę) lub o 1 stopień w 6-stopniowej skali oceny intensywności obrzęku w ocenie badacza; vs - w badaniu FAST-3: czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy - 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; - w badaniu C1 1205-01: czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku – punkt czasowy, w którym ocena ostrości objawów obrzęku na podstawie wizualnej skali analogowej (VAS) była mniejsza niż 20 mm we wszystkich lokalizacjach, w	

Referencja	Podobieństwa pomiędzy badaniami	Różnice pomiędzy badaniami	Wnioski
		których zanotowano obrzęk na początku ataku lub wynosiła ≤ 1 stopnia w 6-stopniowej skali oceny intensywności obrzęku w ocenie badacza. vs - w badaniu FAST-3: <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. <u>Różny okres obserwacji:</u> ocena ustępowania objawów w oparciu o wizualną skalę analogową do 4 godzin po podaniu terapii oraz po 16, 24 i 48 godzinach (po tym czasie pomiar przynajmniej 1x dziennie aż do wystąpienia minimalnych objawów), 90 dni w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii w badaniu C1 1205-01 vs ocena ustępowania objawów na wizualnej skali analogowej co 30 minut przez pierwsze 4 godziny, następnie w godzinach 5, 6 i między 8-12 po zastosowaniu leczenia oraz w dniach 2-5 i 14, wizyty kontrolne w celu oceny profilu bezpieczeństwa terapii miały miejsce w dniach 2-5 i 14 oraz w 5 i 24 tygodniu w badaniu FAST-3.	
Badanie o akronimie C1 1310 [5]-[12] vs badanie FAST-1 [76]-[78]	<u>Identyczna metodyka badań:</u> RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA. Analizę dla skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji ITT. <u>Podobna populacja:</u> pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy. W przypadku badania FAST-1 i badania C1-1310 poziom inhibitora C1 esterazy $< 50\%$ normy. <u>Taka sama interwencja w grupie kontrolnej:</u> w obu badaniach stosowano placebo. <u>W badaniach analizowano podobne punkty końcowe z zakresu profilu bezpieczeństwa:</u>	<u>Różnica dotyczyła niektórych aspektów metodyki</u> w badaniu C1 1310 przeprowadzono analizę PP dla profilu bezpieczeństwa vs w badaniu FAST-1 przeprowadzono analizę ITT dla profilu bezpieczeństwa. <u>Różnice dotyczące szczegółowych cech rekrutowanych pacjentów, pod względem:</u> - <u>wiek</u> w badaniu C1 1310 ≥ 13 lat vs w badaniu FAST-1 ≥ 18 lat; - <u>intensywności ataku kwalifikującej do włączenia do badania:</u> ≥ 50 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS C1 1310 vs ≥ 30 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS w badaniu FAST-1; - <u>umiejscowienia obrzęku:</u> obrzęk we wszystkich lokalizacjach w badaniu C1 1310 vs wyłącznie pacjenci z obrzękami zlokalizowanymi w obrębie jamy brzusznej (wykluczono obrzęk skórny, ciężki brzęk krtaniowy) FAST-1; - <u>czasu podania leku - podanie od momentu pierwszych objawów ataku:</u> w ciągu 5 godzin w badaniu C1 1310 vs w ciągu 6 godzin w badaniu FAST-1. <u>W badaniach analizowano odmienne punkty końcowe:</u> - w badaniu C1 1310 - 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	Podsumowując, ze względu na istotne różnice w zakresie: - 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 (24 godziny po zastosowaniu terapii i 72 godziny i 97 dni dla działań/zdarzeń niepożądanych w badaniu C1 1310 vs 4 godziny i 5 dni oraz w 5 i 24 tygodniu w badaniu FAST-1; przeprowadzenie porównania pośredniego między ikatytantem i konestatem alfa poprzez placebo na postawie badań o akronimach C1 1310 i FAST-1 było przeciwwskazane.

Referencja	Podobieństwa pomiędzy badaniami	Różnice pomiędzy badaniami	Wnioski
	liczba zdarzeń/działan niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkie oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań/zdarzeń niepożądanych; <u>W badaniu C1 1310 o w badaniu FAST-1 nie podano w oparciu o jaką klasyfikację definiowano działania/zdarzenia niepożądane.</u>	wizualnej skali analogowej i skali TEQ oraz w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku. <u>w badaniu FAST-1:</u> - 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, - 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. <u>Różny okres obserwacji i interwały, w których zbierano dane:</u> ogólnie 24 godziny dla skuteczności (ocena ustępowania objawów co 15 min przez pierwsze 2 godziny, i co 30 min przez kolejnych 6 godzin; następnie pacjenci odsyłani do domu i ocena po 8, 12 i 24 godz.), 72 godziny i 97 dni dla bezpieczeństwa w badaniu C1 1310 vs 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 FAST-1.	
Badanie o akronimie C1 1310 [5]-[12] vs badanie FAST-3 [79]-[83]	<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 PP. <u>Podobna populacja:</u> pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esteraazy. W	<u>Różnice dotyczące szczegółowych cech rekrutowanych pacjentów, pod względem:</u> - <u>wieku</u> w badaniu C1 1310 ≥ 13 lat vs w badaniu FAST-3 ≥ 18 lat; - <u>intensywności ataku kwalifikującej do włączenia do badania:</u> - <u>czasu podania leku - podanie od momentu pierwszych objawów ataku:</u> w ciągu 5 godzin w badaniu C1-1310 vs w ciągu 6 godzin w badaniu FAST-3; - <u>lokalizacji ataku:</u> w badaniu C1 1310 wszystkie lokalizacje ataków vs w badaniu FAST-3 wykluczano poważne ataki krtaniowe.	Podsumowując, ze względu na istotne różnice w zakresie: - charakterystyki populacji pacjentów (wiek, nasilenie ataku kwalifikującego do włączenia do badania, umiejscowienie obrzęku - obrzęk we wszystkich lokalizacjach w badaniu C1 1310 vs w badaniu FAST-3 wykluczono pacjentów z poważnymi atakami krtaniowymi, czas podania leku od wystąpienia pierwszych objawów obrzęku), - analizy odmiennych punktów końcowych lub punktów końcowych o odmiennych definicjach,

Referencja	Podobieństwa pomiędzy badaniami	Różnice pomiędzy badaniami	Wnioski
	przypadku badania C1 1310 i FAST-3 poziom inhibitora C1 esterazy <50% normy; <u>Taka sama interwencja w grupie kontrolnej:</u> w obu badaniach stosowano placebo. <u>W badaniach analizowano podobne punkty końcowe z zakresu profilu bezpieczeństwa:</u> liczba zdarzeń/działan niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkie oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań niepożądanych; <u>w badaniu C1 1310 i w badaniu FAST-3 nie podano w oparciu o jaką klasyfikację definiowano działania/zdarzenia niepożądane.</u>	<u>W badaniach analizowano odmienne punkty końcowe:</u> <u>w badaniu C1 1310:</u> - 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, <u>w badaniu FAST-3:</u> - 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 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, <u>Różny okres obserwacji:</u> ogólnie 24 godziny dla skuteczności (ocena ustępowania objawów co 15 min przez pierwsze 2 godziny, i co 30 min przez kolejnych 6 godzin; następnie pacjenci odsyłani do domu i ocena po 8, 12 i 24 godz.), 72 godziny i 97 dni dla bezpieczeństwa w badaniu C1-1310 vs 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 FAST-3.	- okresu obserwacji (24 godziny po zastosowaniu terapii dla skuteczności i 72 godziny i 97 dni dla działań/zdarzeń niepożądanych w badaniu C1 1310 vs 4 godziny i 14 dni oraz w 5 i 24 tygodniu w badaniu FAST-3; <u>przeprowadzenie porównania pośredniego między ikatybantem i konestatem alfa poprzez placebo na podstawie badań o akronimach C1 1310 i FAST-3 było przeciwwskazane.</u>

14.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov i <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>) odnaleziono łącznie 2 badania nieopublikowane, dotyczące zastosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (z niedoborem inhibitora esteraazy C1). Badania te, wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Ruconest® stosowanego w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 136. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa.

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja/okres obserwacji/najważniejsze punkty końcowe	Docelow a wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[107]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT03697187 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Observational Patient Registry to Evaluate the Real-world Safety of Ruconest® (C1 Esterase Inhibitor [Recombinant]) for the Treatment of Hereditary Angioedema. <u>Sponsor badania:</u> Pharming Technologies B.V..	Badanie obserwacyjne [rejestr pacjentów], kohortowe, prospektywne.	Badanie w toku Etap: rekrutacja pacjentów	<u>Populacja:</u> Pacjenci w wieku 13 lat lub starsi, z HAE, stosujący Ruconest® <u>Okres obserwacji:</u> 3 lata <u>Najważniejsze punkty końcowe:</u> - ocena profilu bezpieczeństwa	303	Ruconest® (konestat alfa) – brak danych na temat dawkowania	Lipiec 2018- sierpień 2021
[108]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00262288 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Phase II/III Study of the Efficacy and Safety of Recombinant Human C1 Inhibitor for the Treatment of Acute Attacks in Patients With Hereditary Angioedema. <u>Sponsor badania:</u> Pharming Technologies B.V.	Badanie interwencyjne, II/III fazy, jednoramienne, otwarte.	Zakończon e	<u>Populacja:</u> Pacjenci od 16 do 70 lat z kliniczną i laboratoryjną diagnozą dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (poziom inhibitora C1 esteraazy <50% wartości prawidłowej), z poważnymi atakami w obrębie brzucha, twarzowo-ustno-krtaniowymi, moczowo-płciowymi i/lub obwodowymi.	14	konestat alfa dożylnie; brak danych na temat dawkowania	Kwiecień 2004-styczeń 2007.

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja/okres obserwacji/najważniejsze punkty końcowe	Docelow a wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<u>Okres obserwacji:</u> dla skuteczności: 24 godziny, dla bezpieczeństwa : 90 dni. <u>Najważniejsze punkty końcowe:</u> - czas do rozpoczęcia poprawy obrzęku naczynioruchowego; - ocena profilu bezpieczeństwa; - farmakokinetyka/farmakodynamika.			

14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W rozdziale omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z badań klinicznych o niższej wiarygodności (głównie obserwacyjnych) dla interwencji wnioskowanej i komparatorów. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

14.7.1. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI DOTYCZĄCYCH ZASTOSOWANIA KONTESTAU ALFA W ANALIZOWANYM WSKAZNIU

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z badań klinicznych o niższej wiarygodności dla konestatu alfa stosowanego w leczeniu ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Tabela 137. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zastosowania konestatu alfa w analizowanym wskazaniu.

Referencja	Wyniki i wnioski
Reshef i wsp. 2019 [25]-[30]	Badanie przeprowadzone w populacji pediatrycznej z HAE (2-13 lat). Ogółem leczono 20 dzieci (73 ataki); 7 (35%) dzieci miało w tym czasie co najmniej 4 ataki. Obrzęki najczęściej były zlokalizowane w obrębie brzucha (n=39; 53,4%), obwodowo (n=15, 20,6%) a w dalszej kolejności w obrębie twarzy, układu moczowo-płciowego lub ustno-krtaniowe. Wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa opisano głównie na podstawie publikacji pełnotekstowej [25], a także danymi z abstraktów [26], [27] i rejestru [30]; nie uwzględniono danych z abstraktu [28], gdyż zawierały one jedynie częściową analizę dla pierwszych 10 zrekrutowanych pacjentów. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA [25], [26], [30] <u>Czas [mediana] do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku (obniżenie nasilenia objawów obrzęku o co najmniej 20 mm w skali VAS, względem wartości wyjściowej, na dwóch kolejnych ocenach rodzica/opiekuna pacjenta) [95% CI; minuty]:</u> Dla wszystkich 73 ataków: 60,0 min [60,6; 65,0]. Mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania obrzęku była porównywalna pomiędzy poszczególnymi atakami (1-9 ataków). Wyniki dla poszczególnych ataków obrzęku przedstawiono w Tabeli 138. U większości dzieci rozpoczęcie ustępowania objawów ataku obrzęku następowało w czasie pierwszych 4 godzin od podania konestatu alfa. <u>Czas [mediana] do minimalizacji objawów obrzęku (obniżenie nasilenia objawów obrzęku do < 20 mm w skali VAS, względem wartości wyjściowej, we wszystkich lokalizacjach anatomicznych, w ocenie rodzica/opiekuna pacjenta) [95% CI; minuty]:</u> Dla wszystkich 73 ataków: 122,5 min [120,0; 126,0]. U większości dzieci minimalizacja objawów obrzęku występowała w czasie pierwszych 8 godzin od podania konestatu alfa. Mediana czasu minimalizacji objawów obrzęku była porównywalna pomiędzy poszczególnymi atakami (1-10 ataków). Wyniki dla poszczególnych ataków obrzęku

Referencja	Wyniki i wnioski																																																																
	przedstawiono w Tabela 138. <u>Czas [mediana] do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku (obniżenie nasilenia objawów obrzęku o co najmniej 1 punkt w 6-punktowej skali, gdzie 0=brak objawów, 5=obrzęk zagrażający życiu, w ocenie badacza) [95% CI; minuty]:</u> Dla wszystkich 73 ataków: 60,0 min [40,0; 60,0]. <u>Czas [mediana] do minimalizacji objawów obrzęku (obniżenie nasilenia objawów obrzęku do ≤ 1 punktu w 6-punktowej skali, gdzie 0=brak objawów, 5=obrzęk zagrażający życiu, w ocenie badacza) [95% CI; minuty]:</u> Dla wszystkich 73 ataków: 126,0 min [120,0; 240,0]. <u>Czas [mediana] do całkowitego ustąpienia obrzęku (we wszystkich lokalizacjach; w ocenie pacjenta) [95% CI; minuty]:</u> Dla wszystkich 73 ataków: 262,5 min [220,0; 535,0] Tabela 138. Skuteczność kliniczna konestatu alfa w populacji pediatrycznej – czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku i czas do minimalizacji objawów obrzęku, w zależności od liczby leczonych ataków [25]. <table><tr><th rowspan="2">Liczba atków HAE</th><th colspan="2">Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku [min]</th><th colspan="2">Czas do minimalizacji objawów obrzęku [min]</th></tr><tr><th>Pacjenci, N</th><th>Mediana [95% CI]</th><th>Pacjenci, N</th><th>Mediana [95% CI]</th></tr><tr><td>Wszystkie ataki</td><td>20</td><td>60,0 [60,0; 65,0]</td><td>20</td><td>122,5 [120,0; 126,0]</td></tr><tr><td>Atak 1</td><td>19*</td><td>60,0 [35,0; 124,0]</td><td>20</td><td>125,0 [60,0; 240,0]</td></tr><tr><td>Atak 2</td><td>11*</td><td>60,0 [30,0; 120,0]</td><td>12</td><td>122,0 [60,0; 245,0]</td></tr><tr><td>Atak 3</td><td>9</td><td>62,0 [30,0; 75,0]</td><td>9</td><td>120,0 [35,0; 485,0]</td></tr><tr><td>Atak 4</td><td>6</td><td>61,5 [30,0; 125,0]</td><td>7</td><td>120,0 [30,0; 125,0]</td></tr><tr><td>Atak 5</td><td>6*</td><td>60,0 [30,0; 65,0]</td><td>6</td><td>120,0 [60,0; 495,0]</td></tr><tr><td>Atak 6</td><td>5</td><td>65,0 [31,0; 240,0]</td><td>5</td><td>126,0 [120,0; 240,0]</td></tr><tr><td>Atak 7</td><td>4</td><td>63,5 [60,0; 120,0]</td><td>4</td><td>180,0 [120,0; 487,0]</td></tr><tr><td>Atak 8</td><td>4</td><td>60,0 [60,0; 66,0]</td><td>4</td><td>124,5 [60,0; 241,0]</td></tr><tr><td>Atak 9</td><td>3</td><td>60,0 [36,0; 60,0]</td><td>3</td><td>120,0 [60,0; 249,0]</td></tr><tr><td>Atak 10</td><td>3</td><td>120,0 [30,0; 128,0]</td><td>3</td><td>120,0 [60,0; 485,0]</td></tr></table> *Dla ataku 1, 2 i 4 pacjent otrzymał konestat alfa przed oceną nasilenia objawów w skali VAS, stąd nie było możliwości oceny skuteczności. <u>Konieczność zastosowania kolejnej dawki konestatu alfa [25], [26], [27]</u> 70/73 (95,9%) ataków HAE było leczonych pojedynczym podaniem konestatu alfa. 3 ataki (4,1%) wymagały podania drugiej dawki konestatu alfa. Jedno dziecko otrzymało drugą dawkę konestatu alfa w ramach leczenia 3 i 8 ataku, a drugie dziecko otrzymało kolejną dawkę analizowanej interwencji w czasie leczenia 3 ataku. <u>Stężenie inhibitora C1 esterazy po leczeniu:</u>	Liczba atków HAE	Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku [min]		Czas do minimalizacji objawów obrzęku [min]		Pacjenci, N	Mediana [95% CI]	Pacjenci, N	Mediana [95% CI]	Wszystkie ataki	20	60,0 [60,0; 65,0]	20	122,5 [120,0; 126,0]	Atak 1	19*	60,0 [35,0; 124,0]	20	125,0 [60,0; 240,0]	Atak 2	11*	60,0 [30,0; 120,0]	12	122,0 [60,0; 245,0]	Atak 3	9	62,0 [30,0; 75,0]	9	120,0 [35,0; 485,0]	Atak 4	6	61,5 [30,0; 125,0]	7	120,0 [30,0; 125,0]	Atak 5	6*	60,0 [30,0; 65,0]	6	120,0 [60,0; 495,0]	Atak 6	5	65,0 [31,0; 240,0]	5	126,0 [120,0; 240,0]	Atak 7	4	63,5 [60,0; 120,0]	4	180,0 [120,0; 487,0]	Atak 8	4	60,0 [60,0; 66,0]	4	124,5 [60,0; 241,0]	Atak 9	3	60,0 [36,0; 60,0]	3	120,0 [60,0; 249,0]	Atak 10	3	120,0 [30,0; 128,0]	3	120,0 [60,0; 485,0]
Liczba atków HAE	Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku [min]		Czas do minimalizacji objawów obrzęku [min]																																																														
	Pacjenci, N	Mediana [95% CI]	Pacjenci, N	Mediana [95% CI]																																																													
Wszystkie ataki	20	60,0 [60,0; 65,0]	20	122,5 [120,0; 126,0]																																																													
Atak 1	19*	60,0 [35,0; 124,0]	20	125,0 [60,0; 240,0]																																																													
Atak 2	11*	60,0 [30,0; 120,0]	12	122,0 [60,0; 245,0]																																																													
Atak 3	9	62,0 [30,0; 75,0]	9	120,0 [35,0; 485,0]																																																													
Atak 4	6	61,5 [30,0; 125,0]	7	120,0 [30,0; 125,0]																																																													
Atak 5	6*	60,0 [30,0; 65,0]	6	120,0 [60,0; 495,0]																																																													
Atak 6	5	65,0 [31,0; 240,0]	5	126,0 [120,0; 240,0]																																																													
Atak 7	4	63,5 [60,0; 120,0]	4	180,0 [120,0; 487,0]																																																													
Atak 8	4	60,0 [60,0; 66,0]	4	124,5 [60,0; 241,0]																																																													
Atak 9	3	60,0 [36,0; 60,0]	3	120,0 [60,0; 249,0]																																																													
Atak 10	3	120,0 [30,0; 128,0]	3	120,0 [60,0; 485,0]																																																													

Referencja	Wyniki i wnioski																																																						
	- u 19 dzieci, dla których były dostępne wyniki przed leczeniem, 5 min po podaniu konestatu alfa poziom inhibitora C1 esterazy był prawidłowy [mediana 122%; 95% CI: 62%; 168%]. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA [25], [26], [27], [30] <u>Zdarzenia niepożądane:</u> 11/20 (55,0%) pacjentów. <u>Najczęstsze zdarzenia niepożądane:</u> - zapalenie jamy nosowej i gardła: 3/20 (15,0%), - wymioty: 3/20 (15,0%); - nieprawidłowa liczba limfocytów w morfologii : 2/20 (10,0%) – ocenione przez badacza jako możliwie związane z zastosowanym leczeniem lub infekcja wirusową, niewymagające leczenia, o łagodnym nasileniu; - infekcja wirusowe: 2/20 (10,0%). Nie odnotowano wzrostu częstości występowania zdarzeń niepożądanych wraz z kolejnymi atakami leczonymi konestatem alfa. Większość zdarzeń niepożądanych cechowała się łagodnym do umiarkowanego stopniem nasilenia. <u>Poważne zdarzenia niepożądane:</u> 2/20 (10,0%) – ból brzucha i wymioty. <u>Nie odnotowano:</u> - reakcji nadwrażliwości, - ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem; - wzrostu poziomu przeciwciał neutralizujących; - klinicznie istotnych zmian w parametrach życiowych czy EKG; - zgonów; - przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych. Notowano jedynie sporadyczne, przemijające odpowiedzi immunologiczne na konestat alfa, niezwiązane ze zdarzeniami niepożądanymi.																																																						
Tabela 139. Profil bezpieczeństwa konestatu alfa w populacji pediatrycznej, w zależności od liczby leczonych ataków [25].																																																							
<table><tr><th rowspan="2">Liczba atków HAE/leczonych pacjentów</th><th colspan="4">Pacjenci ze zdarzeniami niepożądanymi, w zależności od nasilenia, n (%)</th></tr><tr><th>Łagodne</th><th>Umiarkowane</th><th>Poważne</th><th>Dowolne</th></tr><tr><td>Atak 1 (N=20)</td><td>6 (30,0%)</td><td>0</td><td>2 (10,0%)</td><td>8 (40,0%)</td></tr><tr><td>Atak 2 (N=12)</td><td>1 (8,3%)</td><td>1 (8,3%)</td><td>0</td><td>2 (16,7%)</td></tr><tr><td>Atak 3 (N=9)</td><td>1 (11,1%)</td><td>1 (11,1%)</td><td>0</td><td>2 (22,2%)</td></tr><tr><td>Atak 4 (N=7)</td><td>2 (28,6%)</td><td>1 (14,3%)</td><td>0</td><td>3 (42,9%)</td></tr><tr><td>Atak 5 (N=6)</td><td>0</td><td></td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Atak 6 (N=5)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Atak 7 (N=4)</td><td>0</td><td>1 (25,0%)</td><td>0</td><td>1 (25,0%)</td></tr><tr><td>Atak 8 (N=4)</td><td>1 (25,0%)</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (25,0%)</td></tr><tr><td>Atak 9 (N=3)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr></table>		Liczba atków HAE/leczonych pacjentów	Pacjenci ze zdarzeniami niepożądanymi, w zależności od nasilenia, n (%)				Łagodne	Umiarkowane	Poważne	Dowolne	Atak 1 (N=20)	6 (30,0%)	0	2 (10,0%)	8 (40,0%)	Atak 2 (N=12)	1 (8,3%)	1 (8,3%)	0	2 (16,7%)	Atak 3 (N=9)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	0	2 (22,2%)	Atak 4 (N=7)	2 (28,6%)	1 (14,3%)	0	3 (42,9%)	Atak 5 (N=6)	0		0	0	Atak 6 (N=5)	0	0	0	0	Atak 7 (N=4)	0	1 (25,0%)	0	1 (25,0%)	Atak 8 (N=4)	1 (25,0%)	0	0	1 (25,0%)	Atak 9 (N=3)	0	0	0	0
Liczba atków HAE/leczonych pacjentów	Pacjenci ze zdarzeniami niepożądanymi, w zależności od nasilenia, n (%)																																																						
	Łagodne	Umiarkowane	Poważne	Dowolne																																																			
Atak 1 (N=20)	6 (30,0%)	0	2 (10,0%)	8 (40,0%)																																																			
Atak 2 (N=12)	1 (8,3%)	1 (8,3%)	0	2 (16,7%)																																																			
Atak 3 (N=9)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	0	2 (22,2%)																																																			
Atak 4 (N=7)	2 (28,6%)	1 (14,3%)	0	3 (42,9%)																																																			
Atak 5 (N=6)	0		0	0																																																			
Atak 6 (N=5)	0	0	0	0																																																			
Atak 7 (N=4)	0	1 (25,0%)	0	1 (25,0%)																																																			
Atak 8 (N=4)	1 (25,0%)	0	0	1 (25,0%)																																																			
Atak 9 (N=3)	0	0	0	0																																																			

Referencja	Wyniki i wnioski				
	Atak 10 (N=3)	0	1 (33,3%)	0	1 (33,3%)
Wnioski	Konestat alfa jest lekiem skutecznym, dobrze tolerowanym i bezpiecznym w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego w populacji pediatrycznej. Dawkowanie leku uwzględniające masę ciała jest odpowiednie w przypadku dzieci.				
Faza przedłużona/ kontynuacja (OLE) badania o akronimie C1 1205-01 [32], [2]	Spośród 62 chorych uwzględnionych w badaniu, 12 uczestniczyło wcześniej w fazie RCT badania C1 1205-01, a 50 stosowało konestat alfa jedynie w fazie przedłużonej.				
	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA [31], [32]				
	Ogółem leczono 168 ataków u 62 pacjentów; w tym: 20 osób doświadczyło 1 ataku, 34 osoby 2-5 ataków, a 8 osób 6-8 ataków. Ogółem 89,9% ataków leczonych było jednym podaniem konestatu alfa (50 j./kg). Ogólne nasilenie obrzęków wynosiło od 74-83 mm w skali VAS. Większość obrzęków (71%) zlokalizowanych było w obrębie brzucha.				
	<u>Mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku w minutach (redukcja obrzęku ≥ 20 mm w skali VAS) [95% CI]:</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 wystąpienia minimalnych objawów obrzęku w minutach (obrzęk < 20 mm w skali VAS) [95% CI]:</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 leczenie %:</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 (u pacjentów z odpowiedzią, nawrót objawów w ciągu 24 godzin) 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.				
	<u>Niepowodzenie leczenia, N (%)</u> :				
	Pierwszy atak: N=50, 5 (10%), Drugi atak: N=42, 2 (5%), Trzeci atak: N=25, 0 (0%), Czwarty atak: N=20, 2 (10%), Piąty atak: N=15, 1 (7%), Ogółem: N=168, 11 (7%).				
	<u>Mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku w minutach (redukcja obrzęku ≥ 1 w skali IS w ocenie badacza):</u>				
	Pierwszy atak: N=50, 39,5 [31,0; 60,0], Drugi atak: N=42, 34,5 [31,0; 60,0], Trzeci atak: N=25, 34,0 [26,0; 61,0], Czwarty atak: N=20, 24,0 [20,0; 60,0], Piąty atak: N=15, 35,0 [25,0; 57,0].				
	<u>Dawki konestatu alfa stosowane w leczeniu ataków, n/N (%)</u> :				
	- 1 dawka: pierwszy atak 45/50 (90%), drugi atak: 39/42 (93%), trzeci atak: 24/25 (92%), czwarty atak: 19/20 (95%), piąty atak: 11/15 (73%); - 2 dawki: pierwszy atak: 5/50 (10%), drugi atak: 3/42 (7%), trzeci atak: 2/25 (8%), czwarty atak: 1/20 (5%), piąty atak: 4/15 (27%).				
	<u>Nowa lokalizacja ataku w ciągu 24 godzin od uzyskania odpowiedzi, n:</u>				
	Pierwszy atak: N=50, 1, Drugi atak: N=42, 0, Trzeci atak: N=25, 0, Czwarty atak: N=20, 0, Piąty atak: N=15, 0.				
	PROFIL BEZPIECZEŃSTWA [32]				
	Do najczęstszych zdarzeńniepożądanych zaliczono ból głowy i zapalenie nosogardła. Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych charakteryzowało się nasileniem łagodnym do umiarkowanego. Ogółem odnotowano 20 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie 10 chorych. 13 spośród tych zdarzeń stanowiły ataki HAE, natomiast pozostałe obejmowały m.in: poważne zawroty głowy, zapalenie płuc, urosepsę (2x), świąd ust i podniebienia.				
	<u>Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane zaistniało w trakcie leczenia (TEAE) N, n (%)</u> :				
	Pierwszy atak: N=50, 22 (44%), Drugi atak: N=42, 17 (40%), Trzeci atak: N=26, 16 (62%), Czwarty atak: N=20, 10 (50%), Piąty atak: N=15, 11 (73%), Ogółem: N=62, 39 (63%).				
	<u>Poważne zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (TEAE), N, n (%)</u> :				
	Pierwszy atak: N=50, 3 (6%), Drugi atak: N=42, 2 (5%), Trzeci atak: N=26, 2 (8%), Czwarty atak: N=20, 0 (0%), Piąty atak: N=15, 0 (0%), Ogółem: N=62, 7 (11%).				

Referencja	Wyniki i wnioski
	<u>Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, N, n (%):</u> Pierwszy atak: N=50, 3 (6%), Drugi atak: N=42, 2 (5%), Trzeci atak: N=26, 1 (4%), Czwarty atak: N=20, 3 (15%), Piąty atak: N=15, 1 (7%), Ogółem: N=62, 8 (13%). <u>Cieężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE), N, n (%):</u> Pierwszy atak: N=50, 3 (6%), Drugi atak: N=42, 3 (7%), Trzeci atak: N=26, 1 (4%), Czwarty atak: N=20, 2 (10%), Piąty atak: N=15, 0 (0%), Ogółem: N=62, 10 (16%). Nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych (TEAE) prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu lub zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Żadne z poważnych TEAE nie zostało uznane za związane z zastosowanym leczeniem. Nie obserwowano istotnego wzrostu poziomu przeciwciał skierowanych przeciw rekombinowanemu inhibitorowi C1 esterazy i osoczonemu inhibitorowi C1 esterazy ani przeciwciał skierowanych przeciw antygenom królików. Nie odnotowano zmian w parametrach życiowych, EKG i rutynowych badaniach związanych z oceną bezpieczeństwa.
WNIOSKI	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.
Faza przedłużona/ kontynuacja (OLE) badania o akronimie C1 -1310 [33] -[36]	Spośród 44 chorych uwzględnionych w badaniu, 24 uczestniczyło wcześniej w fazie RCT badania C1 1310 i stosowało konestat alfa, a 20 stosowało placebo. Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo opisano na podstawie najaktualniejszych danych z referencji [33], [34], [36]. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA [34], [36] Ogółem leczono 224 ataki u 44 pacjentów. Ogółem 96% ataków leczonych było jednym podaniem konestatu alfa (50 j./kg lub 4200 j). Ogólne nasilenie obrzęków wynosiło około 77 mm w skali VAS. Najwięcej obrzęków (45%) zlokalizowanych było w obrębie brzucha. <u>Mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku w minutach w pierwotnej lokalizacji ataku z kontynuacją poprawy w kolejnych ocenach (skala TEQ; pytania 1 i 2, trwale):</u> Pierwszy atak: N=11, 90,0 [33; 212], Drugi atak: N=36, 76,0 [60; 105], Trzeci atak: N= 28, 134,0 [75; 150], Czwarty atak: N=23, 76,5 [58; 150], Piąty atak: N=18, 62,5 [48; 90], Ogółem: N=44, 75 [69; 89]. <u>Mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku w minutach w pierwotnej lokalizacji ataku z kontynuacją poprawy w kolejnych ocenach (skala VAS; obniżenie nasilenia ≥ 20 mm, trwale):</u> Pierwszy atak: N=12, 105,0 [100; 211], Drugi atak: N=40, 75,0 [60; 90], Trzeci atak: N=32, 105,0 [62; 148], Czwarty atak: N=25, 93,0 [74; 120], Piąty atak: N=20, 90,0 [40; 120], Ogółem: N=44, 90,0 [77; 100]. <u>Mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku w minutach w pierwotnej lokalizacji ataku z kontynuacją poprawy w kolejnych ocenach (w ocenie badacza; w skali 6-punktowej Investigator Score; poprawa definiowana jako obniżenie wyniku w skali o ≥ 1 punkt):</u> Pierwszy atak: N=12, 87,0 [60; 90], Drugi atak: N=40, 72,5 [45; 88], Trzeci atak: N=32, 60,0 [60; 90], Czwarty atak: N=25, 60,0 [45; 90], Piąty atak: N=20, 75,5 [34; 105], Ogółem: N=44, 74,5 [60; 76]. <u>Odsetek ataków z odpowiedzią na zastosowanie konestatu alfa w ciągu 4 godzin, n/N (%) (skala TEQ; pytania 1 i 2, trwale):</u> Pierwszy atak: 9/11 (82%), Drugi atak: 33/36 (92%), Trzeci atak: 24/28 (86%), Czwarty atak: 18/23 (78%), Piąty atak: 17/18 (94%), Ogółem: 174/207 (84%). <u>Odsetek ataków z odpowiedzią na zastosowanie konestatu alfa w ciągu 4 godzin, n/N (%) (skala VAS; obniżenie nasilenia ≥ 20 mm, trwale):</u> Pierwszy atak: 9/12 (75%), Drugi atak: 33/40 (83%), Trzeci atak: 25/32 (78%), Czwarty atak: 19/25 (76%), Piąty atak: 16/20 (80%), Ogółem: 177/224 (79%). <u>Odsetek ataków z odpowiedzią na zastosowanie konestatu alfa w ciągu 4 godzin, n/N (%) (w ocenie badacza; w skali 6-punktowej Investigator Score; poprawa definiowana jako obniżenie wyniku w skali o ≥ 1 punkt):</u> Pierwszy atak: 11/12 (92%), Drugi atak: 38/40 (95%), Trzeci atak: 29/32 (91%), Czwarty atak: 25/25 (100%), Piąty atak: 17/20 (85%), Ogółem: 194/224 (87%). <u>Mediana czasu do minimalnych objawów obrzęku w minutach w pierwotnej lokalizacji ataku z kontynuacją poprawy w kolejnych ocenach (skala TEQ; pytanie 3):</u> Pierwszy atak: N=11, 243,0 [76; 1440], Drugi atak: N=36, 304,0 [150; 719], Trzeci atak: N= 21, 272,0 [210; 480], Ogółem: N=44, 303,0 [211; 376].

Referencja	Wyniki i wnioski
	<u>Mediana czasu do minimalnych objawów obrzęku w minutach w pierwotnej lokalizacji ataku z kontynuacją poprawy w kolejnych ocenach (skala VAS; <20 mm):</u> Pierwszy atak: N=12, 290,0 [120; 1440], Drugi atak: N=40, 240,0 [120; 300], Trzeci atak: N=25, 268 [181; 480], Ogółem: N=44, 243,0 [150; 272]. <u>Mediana czasu do minimalnych objawów obrzęku w minutach w pierwotnej lokalizacji ataku z kontynuacją poprawy w kolejnych ocenach (w ocenie badacza; w skali 6-punktowej Investigator Score; każdy wynik ≤1 punktu):</u> Pierwszy atak: N=12, 244,0 [117; -], Drugi atak: N=40, 180,0 [120; 301], Trzeci atak: N=25, 268,0 [181; -], Ogółem: N=44, 244,0 [181; 300]. Żaden z 39 pacjentów z odpowiedzią na leczenie przy pierwszym ataku nie doświadczył jego nawrotu (nawrót - poprawia po 4 godzinach, a następnie pogorszenie w ciągu 24 godzin); 2/33 (6%) chorych doświadczyło nawrotu po drugim ataku a 1/18 (6%) po trzecim ataku. Analiza post-hoc [33] W przypadku subpopulacji pacjentów z atakami ustno-gardłowo-krtaniowymi (N=8) mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku wynosiła 69,0 minut [95% CI, 59,0; 91,0]. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA [34], [36] Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (TEAE) w ciągu 72 godzin od podania leku: 12/44 (27%); głównie o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Do zdarzeń niepożądanych notowanych w ciągu 72 godzin u co najmniej 2 chorych należały: zapalenia nosogardzieli, podwyższony poziom D-dimeru, ból głowy, kaszel. Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem: 15 zdarzeń o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, u 4/44 (9%). Zdarzenie niepożądane (TEAE) o poważnym nasileniu: 5/44 (11%); żadne nie było związane z zastosowanym leczeniem. Ciężkie zdarzenia niepożądane – 1/44 (2%) – atak HAE wymagający hospitalizacji. Żaden pacjent nie przerwał udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych. Częstość TEAE nie wzrastała wraz z liczbą leczonych ataków: Pierwszy atak: 7/12 (58%), Drugi atak: 16/40 (40%), Trzeci atak: 10/32 (31%), Czwarty atak: 8/25 (32%), Piąty atak: 8/20 (0%); ogółem: 64%. Nie odnotowano obszości przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko konestatowi alfa. U 5 pacjentów stwierdzono przeciwciała przeciwko konestatowi alfa klasy IgG. Spośród 3 pacjentów z wysypką, u 2 stwierdzono przeciwciała HRI. Nie odnotowano innych reakcji nadwrażliwości, jak również reakcji anafilaktycznych. Nie odnotowano istotnych klinicznie zmian względem wartości wyjściowych w parametrach hematologicznych lub biochemicznych, parametrach związanych z czynościami życiowymi jak również zdarzeń zakrzepowych.
WNIOSKI	Wyniki fazy otwartej badania o akronimie 1310 potwierdziły skuteczność konestatu alfa w kolejnych atakach obrzęku naczynioruchowym. Ponadto, terapia okazała się bezpieczna i dobrze tolerowana przez pacjentów.
Relan i wsp. 2009 [37]/Baboeram i wsp. 2010 [38]	Badanie lub analiza oparta na badaniach klinicznych z zastosowaniem konestatu alfa. W aktualniejszej referencji [38] uwzględniono 139 pacjentów (322 podania konestatu alfa). PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Próbki osocza zbierano od pacjentów z ostrymi atakami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego przed i po podaniu konestatu alfa (do 90 dni) w celu przetestowania pod kątem obecności przeciwciał klasy IgM, IgG, IgA skierowanych przeciw osoczowemu i rekombinowanemu inhibitorowi C1 esterazy oraz przeciwciał skierowanych przeciw antygenom królików. Częstość występowania analizowanych przeciwciał była podobna przed leczeniem, jak i po leczeniu; nie wykryto przeciwciał skierowanych przeciw inhibitorowi C1 esterazy, ani przeciwciał neutralizujących zarówno po pierwszym, jak i po kolejnych podaniach leku; częstość występowania przeciwciał skierowanych przeciw antygenom królików nie różniła się istotnie przed i po leczeniu rekombinowanym inhibitorem C1 esterazy; przeciwciała skierowane przeciw antygenom królików wykryte w nielicznych próbkach nie wywoływały klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych.

Referencja	Wyniki i wnioski
WNIOSKI	Stosowanie konestatu alfa jest bezpieczne pod względem immunologicznym.
Rejestr europejski dla konestatu alfa:Valerieva i wsp. [39], [40]/ Hakl i wsp. 2017-2019 [41]-[44], [45]*	Wyniki z rejestru europejskiego dla konestatu alfa przedstawiono w oparciu o najnowsze dane z niepublikowanej publikacji pełnotekstowej, dostarczonej przez Zamawiającego [39], dotyczące 71 chorych u których leczeniu poddano 2356 ataków HAE. Największy odsetek ataków stanowiły obrzęki zlokalizowane w obrębie brzucha (41,6%) i obwodowe (38,3%), a w dalszej kolejności ustno-twarzowe, w obrębie układu moczowo-płciowego czy krtani. Średnia stosowana dawka konestatu alfa wynosiła 43,3 j/kg. SKUTECZNOŚĆ KLIČZNIĄ [39] Nie odnotowano żadnych błędów w podaniu konestatu alfa, w przypadkach gdy lek było podawany samodzielnie przez pacjenta lub opiekuna. <u>Odpowiedź na leczenie w ciągu 4 godzin</u> uzyskano w przypadku następujących odsetków chorych, w zależności od lokalizacji napadu: brzuszne: 97,3%, obwodowe: 98,1%, z zajęciem twarzy i górnych dróg oddechowych: 97,1%, z zajęciem układu moczowo-płciowego: 97,4%, z zajęciem krtani: 95,2%; odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie był porównywalny w przypadku chorych o masie ciała <84 kg i grupy ≥84 kg oraz w przypadku napadów w jednej i wielu lokalizacjach. Poprawa objawów ataku w ciągu 4 godzin od podania leku (% pacjentów z poprawą): - wszystkie ataki: u pacjentów z masą ciała <84 kg: 97,6%; u pacjentów z masą ciała ≥84 kg: 98,6%; - pierwszy atak: u pacjentów z masą ciała <84 kg: 95,9%; u pacjentów z masą ciała ≥84 kg: 90,9%; - atak w jednej lokalizacji: u pacjentów z masą ciała <84 kg: 97,69%; u pacjentów z masą ciała ≥84 kg: 99,2%; - atak w kilku lokalizacjach: u pacjentów z masą ciała <84 kg: 93,1%; u pacjentów z masą ciała ≥84 kg: 76,9%. <u>Podania dodatkowej dawki konestatu alfa</u> wymagało 5 ataków (0,2%; w tym 4 u chorych <84 kg i 1 osoby ≥84; podane dawki: każdorazowo 2 100 j.). Ogółem w 99,8% ataków podano jedynie 1 dawkę konestatu alfa. <u>Ustępowanie (poprawa) objawów w ciągu 4 godzin od podania konestatu alfa:</u> w 97,8% przypadków (2 305/ 2 356 leczonych ataków). Ogółem w przypadku 51 ataków HAE nie uzyskano poprawy objawów w ciągu 4 godzin po podaniu leku. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA [39] Nie odnotowano działań niepożądanych związanych z leczeniem, reakcji nadwrażliwości ani zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono u 5 pacjentów (obwodowy zespół przedsionkowy [n = 1], ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek [n = 1], rak piersi [n = 1], hospitalizacja z powodu licznych złamań po wypadku [n = 1], obrzęk krtani i zgon [n = 1]); żadne z nich nie zostało uznane za związane z leczeniem konestatem alfa. W przypadku obrzęku krtani i zgonu u 44-letniego pacjenta zgłoszono niezdolność do mówienia i utratę przytomności w ciągu 2 minut od przybycia do szpitala. U chorego stwierdzono sinicę i brak oddechu; przeprowadzono resuscytację krążeniowo-oddechową. Następnie podano 4200 j. konestatu alfa, i przeprowadzono intubację po 3 próbach, w których stwierdzono ciężki obrzęk krtani. Pacjent pozostał nieresponsywny i zmarł kilka dni później.
Wnioski	Uzyskane wyniki świadczą o wysokiej skuteczności oraz korzystnym profilu bezpieczeństwa konestatu alfa w leczeniu wielokrotnych ataków HAE. Nie raportowano błędów medycznych w czasie podawania leku samodzielnie przez chorego lub przez opiekuna.
Rejestr czeski - Hakl i wsp., 2017 [46]	Dane pochodzące z rejestru czeskiego pacjentów <i>National Registry of Primary Immunodeficiencies</i>. Spośród 150 chorych w rejestrze, 18 osób (35 ataków) w obrębie krtani leczonych było konestatem alfa. SKUTECZNOŚĆ Powtórne podanie konestatu alfa konieczne było w 6 (17,1%) napadach. Hospitalizacja była konieczna w przypadku 2 (5,7%) ataków. W 4 (11,4%) napadach konieczna była pomoc pogotowia ratunkowego. <u>Ustanie progresji ataku w ciągu 4 godzin od podania konestatu alfa:</u> 60% pacjentów. <u>Całkowite ustąpienie objawów po 48 godzin od podania leku:</u> 25,9% napadów.

Referencja	Wyniki i wnioski
	PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Żaden pacjent nie zmarł w wyniku ataku HAE. Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem
Wnioski	Uzyskane wyniki wskazują na skuteczność konestatu alfa w leczeniu ataków HAE przebiegających z zajęciem krtani
Zanichelli i wsp., 2015 [47]	SKUTECZNOŚĆ Początek ustępowania objawów w ciągu 4 godz od podania leku: 93% ataków spośród 33 leczonych. Czas do ustąpienia objawów (mediana): 10 godz; objawy ataku brzuszno-żołądkowego wymagającego podania kolejnej dawki konestatu alfa ustąpiły po 6 godz od podaniu 2 dawki leku; w drugim napadzie brzuszno-żołądkowym (brak konieczności podania 2 dawki leku) ustąpienie objawów osiągnięto po 24 godz. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Zdarzeniami niepożądanymi zarejestrowanymi po leczeniu konestatem alfa były: ból głowy (15% napadów), rumień (12% napadów) i mrowienie (12% napadów). Nie zarejestrowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych
Wnioski	Konestat alfa był skuteczny w leczeniu napadów HAE, jednak podanie dawki niższej niż 50 j./kg wiązało się z dłuższym czasem do ustąpienia objawów, a w jednym przypadku konieczne było ponowne podanie dawki leku. Nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem leku.
Bernstein i wsp., 2019 [48]	W badaniu oceniano efekty stosowania konestatu alfa u ciężarnych pacjentek z HAE (N=14). SKUTECZNOŚĆ Wszystkie napady HAE odpowiadały na podanie konestatu alfa w ciągu 2–4 godzin po leczeniu. U większości pacjentek wystarczyło 1 podanie konestatu alfa; jedynie 1 chora wymagała podania kolejnej dawki leku. Nie odnotowano wad wrodzonych, ani nieprawidłowości u noworodków; wszystkie dzieci urodziły się w prawidłowym terminie. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Brak było działań niepożądanych uznanych za związane z zastosowaniem konestatu alfa.
Wnioski	Leczenie konestatem alfa napadów HAE u kobiet w ciąży było ogólnie bezpieczne i dobrze tolerowane oraz nie wiązało się z powikłaniami lub nieprawidłowościami w trakcie ciąży, ani też występowaniem wad wrodzonych u dzieci.
Bernstein i wsp., 2018 [49]/ Moldovan i wsp., 2018 [50]⁸	W badaniu oceniano efekty stosowania konestatu alfa u ciężarnych pacjentek z HAE (N=10). SKUTECZNOŚĆ U 2 chorych wystąpiło 10 napadów z zajęciem krtani; we wszystkich 10 atakach odpowiedź na konestat alfa wystąpiła w ciągu 2 do 4 godzin po podaniu leku. Napady w obrębie twarzy wystąpiły u 2 pacjentek (4 u jednej chorej i 1 u drugiej) i również były skutecznie leczone pojedynczą dawką konestatu alfa. Wszystkie 10 kobiet urodziło terminowo zdrowe dzieci. Nie zgłoszono także żadnych nieprawidłowości stanu noworodków, ani wad wrodzonych. Spośród 6 kobiet z dostępnymi szczegółami dotyczącymi porodu w 4 przypadkach odbył się on siłami natury i w 2 poprzez cesarskie cięcie - wszystkie bez powikłań. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie stwierdzono działań niepożądanych, które uznano za związane z zastosowaniem konestatu alfa.
Wnioski	Leczenie konestatem alfa napadów HAE u kobiet w ciąży było ogólnie bezpieczne i dobrze tolerowane oraz nie wiązało się z powikłaniami lub nieprawidłowościami w trakcie ciąży, ani też występowaniem wad wrodzonych u dzieci.

HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*); VAS – wizualna skala analogowa; *badanie opisane zostało w kilku publikacjach (Valeriewa i wsp. [39], Hakl i wsp., 2019 [41], 2018 [42], 2017 [43], [44]), jednak z uwagi na to, że w referencji [39] zawarto dane najnowsze oraz dotyczące najszerszego zakresu czasowego i największej liczby ataków, skuteczność i

bezpieczeństwo konestatu alfa opisane zostały przede wszystkim na jej podstawie; *badanie zostało opisane w dwóch publikacjach (Bernstein i wsp., 2018 [49] i Moldovan i wsp., 2018 [50]), jednak z uwagi na to, że w referencji [49] pod uwagę brano większą liczbę pacjentek skuteczność i bezpieczeństwo konestatu alfa opisane zostały przede wszystkim na jej podstawie.

14.7.2. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI DOTYCZĄCYCH ZASTOSOWANIA KONCENTRATU INHIBITORA C1 ESTERAZY W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z badań klinicznych o niższej wiarygodności dla koncentratu inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Tabela 140. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy w analizowanym wskazaniu.

Referencja	Wyniki i wnioski
Badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.2 – kontynuacja badania o akronimie I.M.P.A.C.T.1 – faza otwarta (OLE) [53], [56]–[62]	W referencji [53] przedstawiono jedynie częściowe wyniki dla 39 pacjentów (355 ataków), stąd dane z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa koncentratu inhibitora C1 esterazy opisano na podstawie pozostałych referencji, zawierających aktualniejsze wyniki [56]–[62]. Dodatkowo w referencji [61] przeanalizowano dane dla subpopulacji pediatrycznej uczestniczącej w badaniach I.M.P.A.C.T.1 i 2.
	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA – populacja ogólna [57] W populacji ogólnej uwzględniono 1085 ataków HAE u 57 pacjentów, które były leczone koncentratem inhibitora C1 esterazy. Pacjenci uczestniczyli w badaniu przed medianę 24 miesięcy (zakres: 0-51 miesiąca). Mediana ataków w przeliczeniu na pacjenta wynosiła 7, a nasilenie ponad połowy ataków określono jako umiarkowane. Dominującym miejscem leczonych ataków obrzęku był brzuch, a w dalszej kolejności ataki zlokalizowane obwodowo, w obrębie twarzy czy krtani. Pojedyncza dawka koncentratu inhibitora C1 esterazy była wystarczająca do wyleczenia 1073/1085 ataków (99%). 12 ataków (1%) wymagało podania dodatkowej dawki (do 60 j.kg).
	<u>Mediana [zakres] czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku (w ocenie pacjenta) 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].
	<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%).
	<u>Mediana [zakres] czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów obrzęku (w ocenie pacjenta) 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]. <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

Referencja	Wyniki i wnioski
	(0%). <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%). <u>Mediana [zakres] czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku w godzinach (N-liczba pacjentów):</u> 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]. <u>Liczba (%) pacjentów, których objawy zaczęły ustępować przed upływem:</u> <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%). <u>Mediana [zakres] czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów obrzęku w godzinach (N-liczba pacjentów):</u> 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]. Czynniki demograficzne, typ HAE, nasilenie ataków, czas do rozpoczęcia leczenia i stosowanie androgenów czy obecność przeciwciał przeciwko lekowi nie miały istotnego klinicznie wpływu na wyniki i wnioski z zakresu skuteczności koncentratu inhibitora C1 esterazy. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA [57] <u>Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, N (%):</u> Liczba pacjentów: N=57, 25 (43,9%), Liczba ataków: N=1085, 59 (5,4%), <u>Co najmniej 1 działanie niepożądane potencjalnie związane z leczeniem, N (%):</u> Liczba pacjentów: N=57, 8 (14,0%), Liczba ataków: N=1085, 9 (0,8%), <u>Cieężkie zdarzenie niepożądane, N (%):</u> Liczba pacjentów: N=57, 1 (1,8%), Liczba ataków: N=1085, 1 (<0,1%), <u>Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, N (%):</u> Liczba pacjentów: N=57, 1 (1,8%), Liczba ataków: N=1085, 1 (<0,1%), <u>Ból głowy, N (%):</u> Liczba pacjentów: N=57, 5 (8,8%), Liczba ataków: N=1085, 8 (0,7%), <u>Zapalenie części nosowej gardła, N (%):</u> Liczba pacjentów: N=57, 3 (5,3%), Liczba ataków: N=1085, 3 (0,3%), <u>Ból brzucha, N (%):</u> Liczba pacjentów: N=57, 2 (3,5%), Liczba ataków: N=1085, 8 (0,7%), <u>Zakażenia górnych dróg oddechowych, N (%):</u> Liczba pacjentów: N=57, 2 (3,5%), Liczba ataków: N=1085, 5 (0,5%), <u>Dyskomfort odczuwany w części brzusznej, N (%):</u> Liczba pacjentów: N=57, 2 (3,5%), Liczba ataków: N=1085, 2 (0,2%), <u>Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, N (%):</u> Liczba pacjentów: N=57, 2 (3,5%), Liczba ataków: N=1085, 2 (0,2%), <u>Grypo-podobna choroba, N (%):</u> Liczba pacjentów: N=57, 2 (3,5%), Liczba ataków: N=1085, 2 (0,2%), <u>Wysypka, N (%):</u> Liczba pacjentów: N=57, 2 (3,5%), Liczba ataków: N=1085, 2 (0,2%), <u>Zakażenie grzybicze pochwy i sromu, N (%):</u> Liczba pacjentów: N=57, 2 (3,5%), Liczba ataków: N=1085, 2 (0,2%), <u>Nudności, N (%):</u> Liczba pacjentów: N=57, 1 (1,8%), Liczba ataków: N=1085, 7 (0,6%). Nie zaobserwowano istotnych klinicznie zmian w czynnościach życiowych, infekcji wirusem HIV, wirusem zapalenia wątroby czy wirusem B19 w czasie badania. Nie odnotowano przeciwciał hamujących skierowanych przeciwko inhibitorowi C1 esterazy. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA W SUBPOPULACJI Z ≥15 atakami leczonymi koncentratem inhibitora C1 esterazy - analiza post-hoc [58] W referencji [58] opisano odpowiedź na leczenie w przypadku 18 pacjentów, u których leczono ≥15 ataków HAE. Charakterystyka wyjściowa tych pacjentów (N=18) była podobna do charakterystyki populacji ogólnej (N=57).

Referencja	Wyniki i wnioski
	Wykazano, że wcześniejsze wielokrotne stosowanie koncentratu inhibitora C1 esteraazy nie ma wpływu na czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku, czas do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku przy kolejnych podaniach jak również czas pomiędzy atakami leczonymi koncentratem inhibitora C1 esteraazy. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA W SUBPOPULACJI z atakami w obrębie brzucha i twarzy [59] W referencji [59] opisano efekty leczenia koncentratem inhibitora C1 esteraazy u 53 pacjentów z atakami w obrębie brzucha i twarzy. Charakterystyka wyjściowa tych pacjentów (N=53) była podobna do charakterystyki populacji ogólnej (N=57). Łącznie analizowano 706 ataków, w tym 663 w obrębie brzucha i 43 w obrębie twarzy. <u>Mediana [zakres] czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku w godzinach:</u> - w przeliczeniu na atak (liczba ataków N=706): 0,33 [0,1; 497,0]; - w przeliczeniu na pacjenta (pacjenci N=53): 0,43 [0,2; 497,0]; <u>Średnia (SD) czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku w godzinach:</u> - w przeliczeniu na atak (liczba ataków N=706): 1,15 (18,694); - w przeliczeniu na pacjenta (pacjenci N=53): 9,86 (68,201); <u>Mediana [zakres] czasu do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku w godzinach:</u> - w przeliczeniu na atak (liczba ataków N=706): 11,0 [0,2; 497,0]; - w przeliczeniu na pacjenta (pacjenci N=53): 13,05 [0,6; 497,0]; <u>Średnia (SD) czasu do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku w godzinach:</u> - w przeliczeniu na atak (liczba ataków N=706): 18,41 (30,424); - w przeliczeniu na pacjenta (pacjenci N=53): 26,59 (67,941). <u>Mediana [95% CI] czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku w godzinach dla obrzęków brzusznych (N=663): 0,33 [0,27; 0,40];</u> <u>Mediana [95% CI] czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku w godzinach dla obrzęków w obrębie twarzy (N=43): 0,47 [0,25; 0,67];</u> <u>Mediana [95% CI] czasu do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku w godzinach dla obrzęków brzusznych (N=663): 10,17 [8,78; 11,45];</u> <u>Mediana [95% CI] czasu do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku w godzinach dla obrzęków w obrębie twarzy (N=43): 31,32 [23,47; 41,67].</u> Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku był krótszy w przypadku kobiet niż mężczyzn, i w przypadku dorosłych w porównaniu z młodzieżą. Zależności tego typu nie zaobserwowano w przypadku czasu do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA - ATAki brzuszne i w obrębie twarzy [59] - jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane n (%) : 15 (28,3%); - działanie niepożądane możliwie związane z zastosowanym leczeniem: 3 (5,7%); - ciężkie zdarzenie niepożądane: 1 (1,9%); - zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania terapii: 1 (1,9%); - Zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 2 pacjentów: - ból głowy: 4 (7,5%); - ból brzucha: 3 (5,7%); - obrzęk naczynioruchowy: 2 (3,8%); - infekcja górnych dróg oddechowych: 2 (3,8%); - infekcja grzybicza pochwy i sromu: 2 (3,8%). Nie odnotowano zgonów, istotnych klinicznie zmian w parametrach życiowych, nowych infekcji wirusem HIV, zapalenia wątroby czy parwowirusem B19 w czasie badania. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA [60] W publikacji [60] przeprowadzono analizę <i>post-hoc</i> wpływu czasu od rozpoczęcia terapii na jej skuteczność. <u>Mediana [zakres] czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku w godzinach:</u>

Referencja	Wyniki i wnioski
	<6 godzin: N=570; 0,42 [0,05; 15,33], ≥6 godzin: N=503; 0,27 [0,07; 7,00]. <u>Mediana [zakres] czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów obrzęku w godzinach:</u> <6 godzin: N=570; 12,55 [0,17; 96,20], ≥6 godzin: N=503; 14,4 [0,33; 322,60]. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA - w zależności od indeksu masy ciała (BMI) [62] W referencji [62] przeprowadzono ocenę wpływu dawkowania koncentratu inhibitora C1 esterazy, uzależnionego od masy ciała na efekty terapii u osób z wysokim BMI. Z 57 pacjentów uczestniczących w badaniu 24 (42%) miało prawidłową masę ciała, 20 (35%) miało nadwagę, a 13 (23%) było otyłych. <u>Mediana [zakres] czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku w godzinach:</u> Normalna masa ciała: 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]. <u>Mediana [zakres] czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów obrzęku w godzinach:</u> Normalna masa ciała: 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]. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA - w zależności od BMI [62] <u>Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane N; n(%):</u> Normalna masa ciała: N=24; 13 (54,2), Nadwaga: N=20; 6 (30,0), Otyłość N=13; 7 (53,8). <u>Co najmniej 1 działanie niepożądane potencjalnie związane z leczeniem, N (%):</u> Normalna masa ciała: N=24; 6 (25,0), Nadwaga: N=20; -, Otyłość N=13; 2 (15,4). <u>Ciężkie zdarzenie niepożądane, N (%):</u> Normalna masa ciała: N=24; -, Nadwaga: N=20; -, Otyłość N=13; 1 (7,7). <u>Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, N (%):</u> Normalna masa ciała: N=24; -, Nadwaga: N=20; -, Otyłość N=13; 1 (7,7). <u>Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem, N (%):</u> Normalna masa ciała: N=24; -, Nadwaga: N=20; -, Otyłość N=13; 1 (7,7). SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA [56] W referencji [56] przedstawiono dane z subpopulacji pacjentów z obrzękami krtniowymi (16 pacjentów, 39 ataków)

Referencja	Wyniki i wnioski																																																
	N- liczba pacjentów; NN – liczba ataków 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 Rozpoczęcie ustępowania objawów obrzęku w ciągu 1 goziny od podania leku odnotowano w przypadku 95% ataków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA [61] W referencji [61] przedstawiono analizę danych w subpopulacji pediatrycznej (tj. do 18 roku życia) uczestniczącej w badaniu I.M.P.A.C.T.1 i 2, leczonej koncentratem inhibitora C1 esterazy. Ogółem uwzględniono 15 pcjentów (7 z badania I.M.P.A.C.T.1 i 9 z badania I.M.P.A.C.T.2; 1 chory uczestniczył w obu badaniach). Większość leczonych ataków zlokalizowana była w obrębie brzucha. Ogółem w analizie uwzględniono 122 ataki leczone koncentratem inhibitora C1 esterzy. W subpopulacji pediatrycznej w badaniu I.M.P.A.C.T.1 czas do rozpoczęcia poprawy objawów obrzęku wynosił [mediana] 0,42 godz, a czas do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku [mediana] 8,08 godz. W subpopulacji pediatrycznej w badaniu I.M.P.A.C.T.2 czas do rozpoczęcia poprawy objawów obrzęku wynosił [mediana] 0,49 godz, a czas do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku [mediana] 14,1 godz. Tabela 141. Skuteczność kliniczna koncentratu inhibitora C1 esterazy w zależności od wieku pacjentów w badaniach I.M.P.A.C.T.1 i 2 [61]. <table><tr><th></th><th>I.M.P.A.C.T.1 Pacjenci/ataki* N=43</th><th colspan="2">I.M.P.A.C.T.2</th></tr><tr><th></th><th></th><th>Pacjenci^, N=52</th><th>Ataki^, N=1085</th></tr><tr><td colspan="4">Czas od podania koncentratu inhibitora C1 esterazy do rozpoczęcia porawy objawów obrzęku [godziny], mediana [zakres]</td></tr><tr><td>Wszyscy pacjenci/ataki</td><td>0,50 [0,17; 24,0]</td><td>0,46 [0,17; 497,0]#</td><td>0,37 [0,05; 497]#</td></tr><tr><td>Wiek 10 do <18 lat</td><td>n=7; 0,42 [0,17; 24,0]</td><td>n=9; 0,49 [0,24; 1,65]</td><td>n=115; 0,48 [0,05; 17,75]</td></tr><tr><td>≥18 lat</td><td>n=33; 0,68 [0,23; 24,0]</td><td>n=48; 0,45 [0,17; 497,0]</td><td>n=970; 0,35 [0,07; 497,0]</td></tr><tr><td>≥65 lat</td><td>n=3; 0,48 [0,17; 1,00]</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td colspan="4">Czas od podania koncentratu inhibitora C1 esterazy do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku [godziny], mediana [zakres]</td></tr><tr><td>Wszyscy pacjenci</td><td>4,92 [0,47; 1486]</td><td>15,5 [0,64; 497,0]</td><td>14,28 [0,17; 497,0]</td></tr><tr><td>Wiek 10 do <18 lat</td><td>n=7; 8,08 [0,83; 52,0]</td><td>n=9; 14,1 [1,85; 23,3]</td><td>n=115; 12,0 [0,70; 71,7]</td></tr><tr><td>≥18 lat</td><td>n=33; 5,35 [0,47; 1486]</td><td>n=48; 15,9 [0,64; 497,0]</td><td>n=970; 14,5 [0,17; 497,0]</td></tr><tr><td>≥65 lat</td><td>n=3; 2,98 [0,83; 4,00]</td><td>-</td><td>-</td></tr></table> *w badaniu I.M.P.A.C.T.1 leczono tylko 1 atak u każdego pacjenta, ^wartości dla pacjentów stanowią mediany; #wartości imputowane (brakujące dane imputowane maksymalnym czasem do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku). Żaden z pacjentów pediatrycznych nie doświadczył pogorszenie objawów ataku w ciągu 0-4 godzin od podania leku.		I.M.P.A.C.T.1 Pacjenci/ataki* N=43	I.M.P.A.C.T.2				Pacjenci^, N=52	Ataki^, N=1085	Czas od podania koncentratu inhibitora C1 esterazy do rozpoczęcia porawy objawów obrzęku [godziny], mediana [zakres]				Wszyscy pacjenci/ataki	0,50 [0,17; 24,0]	0,46 [0,17; 497,0]#	0,37 [0,05; 497]#	Wiek 10 do <18 lat	n=7; 0,42 [0,17; 24,0]	n=9; 0,49 [0,24; 1,65]	n=115; 0,48 [0,05; 17,75]	≥18 lat	n=33; 0,68 [0,23; 24,0]	n=48; 0,45 [0,17; 497,0]	n=970; 0,35 [0,07; 497,0]	≥65 lat	n=3; 0,48 [0,17; 1,00]	-	-	Czas od podania koncentratu inhibitora C1 esterazy do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku [godziny], mediana [zakres]				Wszyscy pacjenci	4,92 [0,47; 1486]	15,5 [0,64; 497,0]	14,28 [0,17; 497,0]	Wiek 10 do <18 lat	n=7; 8,08 [0,83; 52,0]	n=9; 14,1 [1,85; 23,3]	n=115; 12,0 [0,70; 71,7]	≥18 lat	n=33; 5,35 [0,47; 1486]	n=48; 15,9 [0,64; 497,0]	n=970; 14,5 [0,17; 497,0]	≥65 lat	n=3; 2,98 [0,83; 4,00]	-	-
	I.M.P.A.C.T.1 Pacjenci/ataki* N=43	I.M.P.A.C.T.2																																															
		Pacjenci^, N=52	Ataki^, N=1085																																														
Czas od podania koncentratu inhibitora C1 esterazy do rozpoczęcia porawy objawów obrzęku [godziny], mediana [zakres]																																																	
Wszyscy pacjenci/ataki	0,50 [0,17; 24,0]	0,46 [0,17; 497,0]#	0,37 [0,05; 497]#																																														
Wiek 10 do <18 lat	n=7; 0,42 [0,17; 24,0]	n=9; 0,49 [0,24; 1,65]	n=115; 0,48 [0,05; 17,75]																																														
≥18 lat	n=33; 0,68 [0,23; 24,0]	n=48; 0,45 [0,17; 497,0]	n=970; 0,35 [0,07; 497,0]																																														
≥65 lat	n=3; 0,48 [0,17; 1,00]	-	-																																														
Czas od podania koncentratu inhibitora C1 esterazy do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku [godziny], mediana [zakres]																																																	
Wszyscy pacjenci	4,92 [0,47; 1486]	15,5 [0,64; 497,0]	14,28 [0,17; 497,0]																																														
Wiek 10 do <18 lat	n=7; 8,08 [0,83; 52,0]	n=9; 14,1 [1,85; 23,3]	n=115; 12,0 [0,70; 71,7]																																														
≥18 lat	n=33; 5,35 [0,47; 1486]	n=48; 15,9 [0,64; 497,0]	n=970; 14,5 [0,17; 497,0]																																														
≥65 lat	n=3; 2,98 [0,83; 4,00]	-	-																																														

Referencja	Wyniki i wnioski																																																	
	PROFIL BEZPIECZEŃSTWA [56] Nie raportowano żadnych zgonów. Dwie osoby (z 16) doświadczyły zdarzeń niepożądanych (1 osoba – ciężkie zdarzenie niepożądane nie związane z zastosowanym leczeniem; 1 osoba – objawy grypopodobne, które zostały uznane jako możliwie związane z zastosowanym leczeniem). Żadne z występujących zdarzeń niepożądanych nie prowadziło do rezygnacji z udziału w badaniu. Nie odnotowało stałych lub istotnych klinicznie zmian parametrów życiowych podczas badania. Żaden z badanych pacjentów nie uzyskał pozytywnego wyniku na HIV, wirusa zapalenia wątroby lub parwowirusa B19, po pierwszym podaniu koncentratu inhibitora C1 esterazy. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA [61] W referencji [61] przedstawiono analizę danych w subpopulacji pediatrycznej (tj. do 18 roku życia) uczestniczącej w badaniu I.M.P.A.C.T.1 i 2, leczonej koncentratem inhibitora C1 esterazy Tabela 142. Profil bezpieczeństwa koncentratu inhibitora C1 esterazy w zależności od wieku pacjentów w badaniach I.M.P.A.C.T.1 i 2 [61]. <table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">I.M.P.A.C.T.1*</th><th colspan="2">I.M.P.A.C.T.2</th></tr><tr><th>10 do <18 lat, N=7</th><th>18 do <65 lat, N=36</th><th>10 do <18 lat, N=9</th><th>18 do <65 lat, N=48</th></tr><tr><td>Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, n (%)</td><td>1 (14,3%)</td><td>9 (25,0%)</td><td>3 (33,3%)</td><td>22 (45,8%)</td></tr><tr><td>Jakiegokolwiek działanie niepożądane możliwe związane z zastosowanym leczeniem, n (%)</td><td>1 (14,3%)</td><td>4 (11,1%)</td><td>3 (33,3%)</td><td>5 (10,4%)</td></tr><tr><td>Ciężkie zdarzenie niepożądane, n (%)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (2,1%)</td></tr><tr><td>Ciężkie działanie niepożądane co najmniej możliwe związane z zastosowanym leczeniem, n (%)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Zgony, n (%)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Trwałe przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, n (%)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (2,1%)</td></tr><tr><td>Trwałe przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych co najmniej możliwie związanych z zastosowanym leczeniem, n (%)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (2,1%)</td></tr><tr><td>Zdarzenia niepożądane ciężkie lub prowadzące do trwałego przerwania terapii, n (%)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>2 (4,2%)</td></tr></table> *dane z 4 godzin obserwacji.		I.M.P.A.C.T.1*		I.M.P.A.C.T.2		10 do <18 lat, N=7	18 do <65 lat, N=36	10 do <18 lat, N=9	18 do <65 lat, N=48	Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, n (%)	1 (14,3%)	9 (25,0%)	3 (33,3%)	22 (45,8%)	Jakiegokolwiek działanie niepożądane możliwe związane z zastosowanym leczeniem, n (%)	1 (14,3%)	4 (11,1%)	3 (33,3%)	5 (10,4%)	Ciężkie zdarzenie niepożądane, n (%)	0	0	0	1 (2,1%)	Ciężkie działanie niepożądane co najmniej możliwe związane z zastosowanym leczeniem, n (%)	0	0	0	0	Zgony, n (%)	0	0	0	0	Trwałe przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, n (%)	0	0	0	1 (2,1%)	Trwałe przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych co najmniej możliwie związanych z zastosowanym leczeniem, n (%)	0	0	0	1 (2,1%)	Zdarzenia niepożądane ciężkie lub prowadzące do trwałego przerwania terapii, n (%)	0	0	0	2 (4,2%)
	I.M.P.A.C.T.1*		I.M.P.A.C.T.2																																															
	10 do <18 lat, N=7	18 do <65 lat, N=36	10 do <18 lat, N=9	18 do <65 lat, N=48																																														
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, n (%)	1 (14,3%)	9 (25,0%)	3 (33,3%)	22 (45,8%)																																														
Jakiegokolwiek działanie niepożądane możliwe związane z zastosowanym leczeniem, n (%)	1 (14,3%)	4 (11,1%)	3 (33,3%)	5 (10,4%)																																														
Ciężkie zdarzenie niepożądane, n (%)	0	0	0	1 (2,1%)																																														
Ciężkie działanie niepożądane co najmniej możliwe związane z zastosowanym leczeniem, n (%)	0	0	0	0																																														
Zgony, n (%)	0	0	0	0																																														
Trwałe przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, n (%)	0	0	0	1 (2,1%)																																														
Trwałe przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych co najmniej możliwie związanych z zastosowanym leczeniem, n (%)	0	0	0	1 (2,1%)																																														
Zdarzenia niepożądane ciężkie lub prowadzące do trwałego przerwania terapii, n (%)	0	0	0	2 (4,2%)																																														
Wnioski	Wyniki fazy otwartej potwierdziły skuteczność koncentratu inhibitora C1 esterazy w leczeniu kolejnych ataków obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym w różnych lokalizacjach, w tym również najgroźniejszych obrzęków krtaniowych. Ponadto, terapia okazała się bezpieczna i dobrze																																																	

Referencja	Wyniki i wnioski
	tolerowana przez pacjentów.
Squeglia i wsp., 2016 [63]/ Spanò i wsp., 2018 [64]	Ogółem w czasie okresu obserwacji u wszystkich pacjentów odnotowano 918 ataków HAE (C1-INH podawane w domu: 611; ikatybant podawany w domu: 191 ataków, C1-INH podawany w warunkach szpitalnych: 116 ataków); z których 544 (59,2%) było leczonych. SKUTECZNOŚĆ [63] <u>Ataki leczone vs wszystkie ataki, które wystąpiły w danej grupie w okresie obserwacji (ocena <i>compliance</i>):</u> C1-INH podawane w domu: 435/611 (71,2%); ikatybant podawany w domu: 84/191 (44,0%); C1-INH podawany w warunkach szpitalnych: 25/116 (21,6%); $p=0,003$ (dla porównania terapii domowych vs szpitalnych). <u>Średni czas od wystąpienia objawów do leczenia [godziny, SD]:</u> C1-INH podawane w domu: 1,8 ($\pm 0,4$); ikatybant podawany w domu: 2,6 ($\pm 1,1$); C1-INH podawany w warunkach szpitalnych: 3,1 ($\pm 9,7$); $p>0,05$ (dla porównania między wszystkimi grupami). <u>Średni czas od podania leku do ustąpienia objawów [godziny, SD]:</u> C1-INH podawane w domu: 11,3 ($\pm 10,2$); ikatybant podawany w domu: 10,9 ($\pm 9,1$); C1-INH podawany w warunkach szpitalnych: 13,2 ($\pm 12,3$); $p>0,05$ (dla porównania między wszystkimi grupami). <u>Ocena jakości życia dorosłych za pomocą HAE-QoL:</u> C1-INH podawane w warunkach szpitalnych: średni wynik 116,7 (75 percentyl w porównaniu do zdrowej populacji dobranej pod względem wieku i płci); ikatybant podawany w domu: średni wynik: 102,6 (56 percentyl); C1-INH podawany w warunkach domowych: średni wynik: 99,5 (55 percentyl); $p>0,05$ (dla porównania między wszystkimi grupami). <u>Lata życia skorygowane na jakość życia (QALYs) (subpopulacja 39 pacjentów wzięta pod uwagę w referencji [64]):</u> zarówno grupy leczone w domu, jak i pacjenci przyjmujący leczenie szpitalne osiągnęli wyniki w zakresie 0,35-0,36; $p>0,05$. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA [63] Profil bezpieczeństwa nie był analizowany.
Wnioski	Terapia domowa wiązała się z lepszym przestrzeganiem zaleceń (ang. <i>compliance</i>) w porównaniu z terapią szpitalną. Terapia podawana samodzielnie stanowi więc ważną opcję leczenia dla pacjentów z HAE i powinna być oferowana wszystkim chorym, zwłaszcza charakteryzującym się wysoką częstotliwością ataków.
Dempster, 2018 [65]	SKUTECZNOŚĆ Przygotowanie i podawanie C1-INH: 1500 j. vs 500 j.: MD=-5,8 min; 95%CI [-7,11;-4,55], $t(17) = -9,62$; $p < 0,001$; <u>Czas wymagany do nauki samodzielnego podawania:</u> 1500 j. vs 500 j.: MD=-10,6 min; 95%CI [-18,7;-2,5], $t(12) = -2,85$; $p < 0,015$; <u>Ocena pacjentów w odniesieniu do stosowania obu formatów leku:</u> ogólnie pacjenci ocenili lepiej format fiołki 1500 j. w porównaniu do 500 j., (w tym przygotowanie, podanie, szkolenie, przewożenie i przechowywanie), niemniej jednak przygotowanie roztworu z fiołki 1500 j. ocenili jako trudniejsze PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Zdarzenie niepożądane: 1 (ból głowy) u 1 pacjenta (stanowiło powód powrotu do stosowania leku w fiołkach 500 j.)
Wnioski	Koncentrat C1-INH w fiołkach 1500 j. zapewniał pacjentom większą kontrolę i niezależność ze względu na prostsze leczenie, także w zakresie samodzielnego podania. Zastosowanie C1-INH pozwoliło na osiągnięcie kontroli objawów choroby u wszystkich badanych pacjentów.
Demir i wsp. 2019 [66]	Badanie ankietowe. SKUTECZNOŚĆ <u>Czas od wystąpienia objawów ataku do podania koncentratu C1-INH:</u> do 30 min.: 52,6%, 30-60 min.: 29,8%, 1-2 godzin: 8,8%, 2-4 godzin: 8,8%. <u>Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku (odsetek pacjentów):</u> do 30 min: 19,3%; 30-60 min: 31,6%, 1-2 godzin: 28,1%; 2-4 godziny: 14,0%; >4 godzin: 7,0%. <u>Czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku (odsetek pacjentów):</u> do 30 min: 3,5%; 30-60 min: 7,0%, 1-2 godziny: 10,5%; 2-4 h: 66,7%; >4 godzin: 12,3%. Wszyscy pacjenci stwierdzili, że doświadczyli <u>trudności podczas konieczności przyjęcia leku na oddziałach ratunkowych</u> z powodu braku świadomości pracowników służby zdrowia na temat zarówno HAE, jak i koncentratu C1-INH. Zadowolenie ze skuteczności leku (pacjenci bardzo usatysfakcjonowani): 61,4% chorych, Odsetek chorych uważających, że C1-INH powinien być szerzej stosowany w praktyce: 43,8%,

Referencja	Wyniki i wnioski																																																
	<u>Odsetek chorych uważających, że C1-INH powinien być bardziej dostępny w izbach przyjęć: 52,6%.</u> PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Żaden z pacjentów nie zgłosił nawrotu objawów ataku, ani też wystąpienia zdarzeń niepożądanych po stosowaniu koncentratu C1-INH.																																																
Wnioski	W przypadku przeważającej części chorych objawy ataku zaczynały ustępować po 30-60 min i ustępowały całkowicie po 2-4 godzinach od przyjęcia koncentratu C1-INH. Pacjenci z HAE ogólnie uważali lek za skuteczny, jednak wyrażali obawy związane ze świadomością personelu medycznego na temat HAE, a także dostępem do leków.																																																
Federici i wsp., 2018 [67]	Ogółem analizowano 133 pacjentów, u których wystąpił atak w okresie obserwacji (łącznie analizowano 1508 ataków HAE). 704/1 508 ataków leczone było koncentratem C1-INH, 486/1 508 ataków – ikatybantem, a w przypadku 318/ 1 508 nie podano leczenia. SKUTECZNOŚĆ <u>Czas [godziny] od przyjęcia leku do całkowitego ustąpienia objawów</u> (średnia (SE)/ mediana (95%CI)) koncentrat C1-INH: 14,10 (0,86)/ 7,5 (7-8,5); ikatybant: 11,60 (1,04)/ 4 (3,5-5); <u>Czas [godziny] od rozpoczęcia ataku do całkowitego ustąpienia objawów</u> (średnia (SE)/ mediana (95%CI)): koncentrat C1-INH: 18,5 (1,09)/ 10 (9-10); ikatybant: 15,3 (1,17)/ 7 (6-8); brak leczenia/ terapia wspomagająca: 50,5 (1,17)/ 47 (42-54); <u>Ataki leczone danym preparatem vs wszystkie odnotowane ataki:</u> koncentrat C1-INH : 704/1508; ikatybant: 486/1508; brak leczenia/ terapia wspomagająca: 318/1508; <u>Konieczność ponownego podania leku vs całkowita liczba ataków w danej grupie:</u> niezależnie od leczenia doraźnego: 44/1508 (2,9%); koncentrat C1-INH : 17/704 (2,4%) (p<0,05 w porównaniu do braku leczenia); ikatybant: 27/486 (5,6%); <u>Konieczność odbycia wizyty na oddziale ratunkowym:</u> niezależnie od leczenia doraźnego (liczba ataków, %): 131 (8,7%); koncentrat C1-INH: 115 (16,3%) p<0,05 w porównaniu do braku leczenia oraz w porównaniu do ikatybantu); ikatybant: 6 (1,2%) p<0,05 w porównaniu do braku leczenia); brak leczenia/ terapia wspomagająca: 10 (31,4%) <u>Czas od podania leku do całkowitego ustąpienia objawów ataku (ikatybant vs C1-INH), HR (95%CI):</u> 1,31 (1,14-1,51) (p<0,05); <u>Czas [godziny] od początku napadu do całkowitego ustąpienia objawów ataku HR (95%CI):</u> C1-INH vs brak leczenia/terapia wspomagająca: 2,45 (2,05-2,93) (p<0,05); ikatybant vs brak leczenia/terapia wspomagająca: 3,16 (2,62 vs 3,80) (p<0,05). PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie oceniano profilu bezpieczeństwa analizowanych preparatów.																																																
Wnioski	Zarówno ikatybant, jak i C1-INH istotnie skracali czas trwania ataku w porównaniu z brakiem leczenia/terapią wspomagającą, jednak ikatybant był znacząco bardziej skuteczny (względem koncentratu C1-INH).																																																
Zanichelli i wsp., 2015 [68]	W analizie uwzględniono ostatecznie 227/405 pacjentów, którzy doświadczyli łącznie 4 244 ataków (leczenie doraźne podano w 2135 przypadkach). Tabela 143. Stosowane leczenie i lokalizacja obrzęków u pacjentów z badania [68]. <table><tr><th>Obszar ataku</th><th>Nieleczone, n (%)</th><th>Ikatybant, n (%)</th><th>Koncentrat C1-INH, n (%)</th><th>Rekombinowane C1-INH, n (%)</th><th>Kwas traneksamowy, n (%)</th><th>Inne, n (%)</th><th>Razem, n (%)</th></tr><tr><td>Razem</td><td>1157 (100)</td><td>858 (100)</td><td>1279 (100)</td><td>3 (100)</td><td>639 (100)</td><td>305 (100)</td><td>4244 (100)</td></tr><tr><td>Brzuch</td><td>257 (22,2)</td><td>349 (40,7)</td><td>482 (37,7)</td><td>2 (67)</td><td>244 (38,2)</td><td>89 (29,5)</td><td>1423 (34)</td></tr><tr><td>Skóra</td><td>793 (68,5)</td><td>302 (35,2)</td><td>412 (32,3)</td><td>1 (33)</td><td>285 (44,7)</td><td>149 (49,3)</td><td>1942 (46)</td></tr><tr><td>Twarz</td><td>26 (2,3)</td><td>65 (7,6)</td><td>84 (6,6)</td><td>-</td><td>30 (4,7)</td><td>19 (6,3)</td><td>224 (5)</td></tr><tr><td>Krtań</td><td>2 (0,2)</td><td>40 (4,6)</td><td>84 (6,6)</td><td>-</td><td>0</td><td>14 (4,6)</td><td>140 (3)</td></tr></table>	Obszar ataku	Nieleczone, n (%)	Ikatybant, n (%)	Koncentrat C1-INH, n (%)	Rekombinowane C1-INH, n (%)	Kwas traneksamowy, n (%)	Inne, n (%)	Razem, n (%)	Razem	1157 (100)	858 (100)	1279 (100)	3 (100)	639 (100)	305 (100)	4244 (100)	Brzuch	257 (22,2)	349 (40,7)	482 (37,7)	2 (67)	244 (38,2)	89 (29,5)	1423 (34)	Skóra	793 (68,5)	302 (35,2)	412 (32,3)	1 (33)	285 (44,7)	149 (49,3)	1942 (46)	Twarz	26 (2,3)	65 (7,6)	84 (6,6)	-	30 (4,7)	19 (6,3)	224 (5)	Krtań	2 (0,2)	40 (4,6)	84 (6,6)	-	0	14 (4,6)	140 (3)
Obszar ataku	Nieleczone, n (%)	Ikatybant, n (%)	Koncentrat C1-INH, n (%)	Rekombinowane C1-INH, n (%)	Kwas traneksamowy, n (%)	Inne, n (%)	Razem, n (%)																																										
Razem	1157 (100)	858 (100)	1279 (100)	3 (100)	639 (100)	305 (100)	4244 (100)																																										
Brzuch	257 (22,2)	349 (40,7)	482 (37,7)	2 (67)	244 (38,2)	89 (29,5)	1423 (34)																																										
Skóra	793 (68,5)	302 (35,2)	412 (32,3)	1 (33)	285 (44,7)	149 (49,3)	1942 (46)																																										
Twarz	26 (2,3)	65 (7,6)	84 (6,6)	-	30 (4,7)	19 (6,3)	224 (5)																																										
Krtań	2 (0,2)	40 (4,6)	84 (6,6)	-	0	14 (4,6)	140 (3)																																										

Referencja	Wyniki i wnioski							
	Kilka lokalizacji	79 (6,8)	102 (11,9)	215 (16,8)	-	79 (12,4)	31 (10,3)	506 (12)
	Brak danych	-	-	2	-	1	3	6
	SKUTECZNOŚĆ							
	Ataki leczone koncentratem C1-INH i ikatybantem były statystycznie istotnie krótsze od leczonych kwasem traneksamowym i nieleczonych: mediana czasu 8 i 11,5 godziny vs 38 i 45 godzin.							
	Ataki leczone ikatybantem, w porównaniu do koncentratu C1-INH ustępowały szybciej: 5,5 vs 8 godzin, p <0,0001.							
	Całkowity czas trwania ataków u pacjentów leczonych terapię profilaktyczną (LPT) był krótszy w porównaniu do nie przyjmujących: 16 vs 18 godziny, p=0,145.							
	Ataki leczone doraźnie ustępowały szybciej gdy pacjenci stosowali LPT w porównaniu do niestosowania LPT: 9 vs 10 godz., p=0,013.							
	Odpowiedź na leczenie (w ciągu 24 godz.): ponad 70% leczonych doraźnie vs <25% tych, którzy nie otrzymali takiego leczenia.							
	Czas od początku ataku do podania leku znacząco wpływał na całkowity czas trwania ataku w przypadku koncentratu C1-INH i ikatybantu.							
	Ataki leczone w ciągu 2 godz. od wystąpienia pierwszych objawów były istotnie krótsze, w porównaniu z leczonymi po 4 h: C1-INH (6 vs 13 godz., p <0,0001) i ikatybant (5 vs 11 godz., p<0,0001).							
Drugie podanie leku doraźnego w ciągu 48 godzin od pierwszego zastosowania konieczne było w 109 napadach (12,7%) w grupie ikatybantu i 24 (1,9%) w grupie C1-INH.								
W zbiorczej analizie danych dotyczących częstotliwości i czasu trwania ataków w odpowiedzi na leczenie odnotowano, iż terapia doraźna może zapewnić 78% redukcję czasu trwania ataku obrzęku naczynioruchowego.								
PROFIL BEZPIECZEŃSTWA								
Nie oceniano profilu bezpieczeństwa analizowanych preparatów								
Wnioski	Uzyskane wyniki pozwalają wnioskować o wysokiej skuteczności doraźnego ikatybantu i koncentratu C1-INH w leczeniu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.							
Petraroli i wsp., 2015 [69]	SKUTECZNOŚĆ							
Liczba hospitalizacji (podawanie w placówce medycznej vs podawanie domowe), średnia/rok (SD): 16,8 (19,2) vs 2,1 (3,9) (p=0,003).								
Czas od wystąpienia objawów ataku do podania leku (podawanie w placówce medycznej vs podawanie domowe), średnia (SD) [godziny]: 3,2 (5,8) vs 1,9 (5,7).								
Czas do częściowego ustąpienia objawów ataku (poprawy; podawanie w placówce medycznej vs podawanie domowe), średnia (SD), [min]: 84 (1,1) vs 54 (0,5).								
Czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku (podawanie w placówce medycznej vs podawanie domowe), średnia (SD), [godziny]: 12,8 (12,9) vs 10,8 (12,9).								
Liczba dni nieobecności w szkole/ pracy (podawanie w placówce medycznej vs podawanie domowe) średnia (SD): 20,3 (23,9) vs 7,1 (15,5) (p=0,037).								
PROFIL BEZPIECZEŃSTWA								
W ciągu 12 miesięcy okres obserwacji, brak było niespodziewanych lub poważnych zdarzeń niepożądanych.								
Wnioski	Terapia domowa koncentratem C1-INH okazała się bezpieczną strategią terapeutyczną i pozwoliła na istotne obniżenie liczby hospitalizacji, a także dni nieobecności w szkole/ pracy.							
Badanie o akronimie SABHA (Zanichelli i wsp., 2018) [70]	Ogółem u 20 pacjentów leczono 189 ataków HAE.							
	SKUTECZNOŚĆ							
	Czas od rozpoczęcia ataku do podania leku: średnio 2 godziny (IQR: 1–4),							
	Całkowite ustąpienie objawów ataku: 6 godziny (IQR: 4–11).							
	Mediana całkowitego wyniku HAE-QoL na początku badania wynosiła 86 (IQR: 76–103) i zwiększała się wraz z czasem jego trwania, co odzwierciedlało poprawę w zakresie jakości życia (trend ten nie osiągał jednak istotności statystycznej).							
	Domeny, w których po 6 miesiącach obserwowana była największa poprawa to: troska o potomstwo, postrzegana kontrola choroby i zdrowie psychiczne (wszystkie wykazywały wyraźny, pozytywny trend pomiędzy 3 i ostatnią wizytą).							
W okresie 3 lat poprzedzających rekrutację 100% napadów leczonych produktem leczniczym Berinert® (129/ rok, n = 15) wymagało przyjęcia na ostry dyżur lub pomocy lekarza								

Referencja	Wyniki i wnioski																																	
	lub pielęgniarki, podczas gdy w roku badania tylko 8% (15/ 187) ataków leczonych produktem leczniczym Berinert® wymagał wizyty na oddziale ratunkowym lub pomocy lekarza. Przygotowanie leku przed samodzielnym wlewem nie było uważane za kłopotliwe. 52% pacjentów zgłosiło wysoki stopień stresu związany z samodzielnym podawaniem leku podczas wizyty 1 i wizyty 2; podczas ostatniej wizyty liczba pacjentów, którzy zgłosili wysoki stopień stresu, spadła do 27%. W większości przypadków lek nie był uważany za trudny do podania. Efekt leku w odniesieniu do ustąpienia objawów uznano za pozytywny lub bardzo pozytywny w 97% napadów. W ponad 80% przypadków preferowano samodzielną infuzję zamiast leczenia szpitalnego, a odsetek osób wyrażających tę preferencję zwiększał się wraz z czasem. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Reakcje w miejscu podania (tj. obrzęk, zaczerwienienie, pieczenie, ból) były obecne przy około 30% infuzji. W większości były to objawy o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.																																	
Wnioski	Samodzielne podawanie koncentratu C1-INH okazało się bezpieczne. Wykazano także trend w kierunku poprawy QoL, w tym poprawę samooceny kontroli choroby.																																	
Fox i wsp. 2017 [71]	Tabela 144. Dawkowanie koncentratu C1-INH u pacjentek ciężarnych i liczba leczonych ataków w czasie ciąży [71]. <table><tr><th>Pacjentki leczone koncentratem C1-INH doraźnie/ doraźnie + profilaktycznie</th><th>Liczba infuzji podanych w trakcie ciąży z powodu ataków HAE(dawka)</th><th>Dawka</th></tr><tr><td>Pacjentka 1</td><td>3</td><td>1500 j., 18,1–19,4 j./kg</td></tr><tr><td>Pacjentka 2</td><td>4</td><td>500-1 000 j., 9,4-19,2 j./kg</td></tr><tr><td>Pacjentka 3*</td><td>5</td><td>2 700 – 3 000, 20,1-23,1 j./kg</td></tr><tr><td>Pacjentka 3*</td><td>1</td><td>1 000, 7,9 j./kg</td></tr><tr><td>Pacjentka 5</td><td>0</td><td>-</td></tr><tr><td>Pacjentka 6</td><td>0</td><td>-</td></tr><tr><td>Pacjentka 7</td><td>9</td><td>1 000 j., 7,4 – 13,3 j./kg</td></tr><tr><td>Pacjentka 8</td><td>149</td><td>500-1 500 j., 6,7-20 j./kg</td></tr><tr><td>Pacjentka 9</td><td>60</td><td>500 1 000 j., 8,1-16,1 j./kg</td></tr><tr><td>Pacjentka 10</td><td>19</td><td>1 000 – 1 500 j., 13,3-23,4 j./kg</td></tr></table>	Pacjentki leczone koncentratem C1-INH doraźnie/ doraźnie + profilaktycznie	Liczba infuzji podanych w trakcie ciąży z powodu ataków HAE(dawka)	Dawka	Pacjentka 1	3	1500 j., 18,1–19,4 j./kg	Pacjentka 2	4	500-1 000 j., 9,4-19,2 j./kg	Pacjentka 3*	5	2 700 – 3 000, 20,1-23,1 j./kg	Pacjentka 3*	1	1 000, 7,9 j./kg	Pacjentka 5	0	-	Pacjentka 6	0	-	Pacjentka 7	9	1 000 j., 7,4 – 13,3 j./kg	Pacjentka 8	149	500-1 500 j., 6,7-20 j./kg	Pacjentka 9	60	500 1 000 j., 8,1-16,1 j./kg	Pacjentka 10	19	1 000 – 1 500 j., 13,3-23,4 j./kg
	Pacjentki leczone koncentratem C1-INH doraźnie/ doraźnie + profilaktycznie	Liczba infuzji podanych w trakcie ciąży z powodu ataków HAE(dawka)	Dawka																															
	Pacjentka 1	3	1500 j., 18,1–19,4 j./kg																															
	Pacjentka 2	4	500-1 000 j., 9,4-19,2 j./kg																															
	Pacjentka 3*	5	2 700 – 3 000, 20,1-23,1 j./kg																															
	Pacjentka 3*	1	1 000, 7,9 j./kg																															
	Pacjentka 5	0	-																															
	Pacjentka 6	0	-																															
	Pacjentka 7	9	1 000 j., 7,4 – 13,3 j./kg																															
	Pacjentka 8	149	500-1 500 j., 6,7-20 j./kg																															
	Pacjentka 9	60	500 1 000 j., 8,1-16,1 j./kg																															
	Pacjentka 10	19	1 000 – 1 500 j., 13,3-23,4 j./kg																															
	SKUTECZNOŚĆ . W przypadku pozostałych ciąży: 1 zakończona spontanicznym poronieniem, 1 utracona z okresu obserwacji (brak danych na temat rozwiązania), 1 ciąża przerwana z wyboru pacjentki. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 8/11 ciąż zakończyło się <u>urodzeniem (poród w 36-40 tygodnia ciąży) zdrowych dzieci</u> bez widocznych wad wrodzonych lub innego typu nieprawidłowości. Ogółem z 8 pacjentek które stosowały koncentrat C1-INH w czasie ciąży u 4 (50%) odnotowano zdarzenia niepożądane (n=8). <u>Ciężkie zdarzenia niepożądane</u>: spontaniczne poronienie w pierwszym trymestrze 1 tydzień po ostatnim wlewie koncentratu C1-INH, 4 ataki HAE w obrębie brzucha zakończone hospitalizacją (w tym 2 u pacjentki z historią analogicznych ataków przed ciążą)^ <u>Pozostałe zdarzenia niepożądane</u>: przeziębienie (n=1), zapalenie płuc, migrena (n=1) Żadne z powyższych zdarzeń niepożądanych nie zostało uznane za zawiązane ze stosowaniem koncentratu C1-INH																																	

Referencja	Wyniki i wnioski																									
	Podczas obserwacji pacjentek przez 30 dni po każdej infuzji koncentratu C1-INH brak było zdarzeń niepożądanych, które uznano za związane z analizowaną terapią.																									
Wnioski	Podawanie koncentratu C1-INH w czasie ciąży było na ogół bezpieczne i nie wiązało się z żadnymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem. We wszystkich przypadkach obserwowanych do terminu porodu odnotowano urodzenie zdrowego dziecka.																									
Busse i wsp., 2017 [72]	Tabela 145. Zestawienie danych na temat terapii koncentratem inhibitora C1 esterazy stosowanych w badaniu [72].																									
	<table><tr><th colspan="2">Parametry związane z atakiem HAE</th><th>Dzieci (<12 r.ż.) (N=18; łącznie 275 ataków)</th><th>Młodzież (12-<17 r.ż.) (N=21; łącznie 521 ataków)</th></tr><tr><td rowspan="2">Strategia przyjęcia koncentratu C1-INH, n (%)</td><td>Doraźnie</td><td>271 (98,5)</td><td>486 (93,3)</td></tr><tr><td>Profilaktyka krótkoterminowa</td><td>4 (1,5)</td><td>35 (6,7)</td></tr><tr><td rowspan="2">Administracja, n (%)</td><td>W placówce medycznej</td><td>62 (22,5)</td><td>86 (16,5)</td></tr><tr><td>Poza placówką medyczną</td><td>213 (77,5)</td><td>425 (81,6)</td></tr><tr><td rowspan="2">Dawka koncentratu C1-INH/infuzję, [j./kg]</td><td>Średnia (AD)</td><td>17,3 (4,7)</td><td>14,3 (5,4)</td></tr><tr><td>Zakres</td><td>6,0 – 35,7</td><td>5,6 – 30,1</td></tr></table>	Parametry związane z atakiem HAE		Dzieci (<12 r.ż.) (N=18; łącznie 275 ataków)	Młodzież (12-<17 r.ż.) (N=21; łącznie 521 ataków)	Strategia przyjęcia koncentratu C1-INH, n (%)	Doraźnie	271 (98,5)	486 (93,3)	Profilaktyka krótkoterminowa	4 (1,5)	35 (6,7)	Administracja, n (%)	W placówce medycznej	62 (22,5)	86 (16,5)	Poza placówką medyczną	213 (77,5)	425 (81,6)	Dawka koncentratu C1-INH/infuzję, [j./kg]	Średnia (AD)	17,3 (4,7)	14,3 (5,4)	Zakres	6,0 – 35,7	5,6 – 30,1
	Parametry związane z atakiem HAE		Dzieci (<12 r.ż.) (N=18; łącznie 275 ataków)	Młodzież (12-<17 r.ż.) (N=21; łącznie 521 ataków)																						
	Strategia przyjęcia koncentratu C1-INH, n (%)	Doraźnie	271 (98,5)	486 (93,3)																						
		Profilaktyka krótkoterminowa	4 (1,5)	35 (6,7)																						
	Administracja, n (%)	W placówce medycznej	62 (22,5)	86 (16,5)																						
		Poza placówką medyczną	213 (77,5)	425 (81,6)																						
	Dawka koncentratu C1-INH/infuzję, [j./kg]	Średnia (AD)	17,3 (4,7)	14,3 (5,4)																						
		Zakres	6,0 – 35,7	5,6 – 30,1																						
	SKUTECZNOŚĆ																									
Niepowodzenie samodzielnej infuzji i związana z tym konieczność podania w placówce służby zdrowia wystąpiły w przypadku 2/638 (0,3%) wszystkich podanych infuzji C1-INH (dzieci + młodzież).																										
Zarówno u dzieci, jak i młodzieży <u>większość ataków (84,5% i 55,2%) nie ma zidentyfikowanego czynnika wyzwalającego</u> . 100% młodzieży i 70,6% dzieci doświadczyły >1 ataku w obrębie brzucha. Ok. 50% w obu przedziałach wiekowych zgłosiło >1 atak w obrębie twarzy, podczas gdy dzieci rzadziej doświadczały ataków obwodowych i krtaniowych w porównaniu z nastolatkami.																										
Większość dzieci (64,7%) i młodzieży (81,0%) doświadczała >1 poważnego ataku HAE, jednak najczęściej zgłaszano napady o nasileniu umiarkowanym.																										
PROFIL BEZPIECZEŃSTWA																										
W danych zbieranych retrospektywnie nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych.																										
Pośród 3 dzieci, wystąpiły 3 zdarzenia niepożądane (ból zęba, zapalenie nosa i gardła i złamanie kostki) w danych zbieranych prospektywnie.																										
Wśród młodzieży w danych prospektywnych, u 7 pacjentów zgłoszono 16 zdarzeń niepożądanych: 2 infekcje górnych dróg oddechowych, 4 przypadki zapalenia nosa i gardła i po 1 przypadku grypy, zapalenia zatok, zawrotów głowy, migreny, stanu przedomdleniowego, złamania ręki, zaburzeń koncentracji/ nadpobudliwości, bolesnego miesiączkowania, alergicznego nieżytu nosa i atopowego zapalenia skóry.																										
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła: 0,02/infuzję dla dzieci i 0,04/infuzję dla młodzieży i były to wartości porównywalne z wartościami podanymi w rejestrze u dorosłych populacji (0,03).																										
Żadne ze zdarzeń niepożądanych nie zostało uznane za ciężkie i/ lub związane z przyjmowaniem koncentratu C1-INH.																										
Nie odnotowano zdarzeń zatorowo-zakrzepowych, ani też związanych z zakażeniami wirusami przenoszonymi przez krew/ produkty krwiopochodne.																										
Wnioski	Podsumowując, dane rejestru międzynarodowego świadczą o korzystnym profilu bezpieczeństwa stosowania koncentratu C1-INH w populacji pediatrycznej, w tym u dzieci młodszych niż 12 lat. Choć należy zwrócić uwagę na stosunkowo niską liczebność badanej populacji.																									
Farkas i wsp., 2016 [73]	Łącznie 221 napadów HAE u 46 pacjentów leczono koncentratem C1-INH w ośrodku badawczym. Dodatkowo, 101 napadów HAE leczono poza ośrodkiem badawczym za pomocą różnych leków, w tym 22 wlewów koncentratu C1-INH u 8 pacjentów (dane z tych ataków nie zostały omówione w badaniu). Większość pacjentów leczono z powodu 1 (30,4% pacjentów) lub 2 (21,7%) napadów w ośrodku badawczym, podczas gdy 23,9% pacjentów było leczonych z powodu więcej niż 6 napadów HAE (zakres 7–21).																									
	SKUTECZNOŚĆ																									
	Średni czas [godziny] do rozpoczęcia ustępowania objawów napadu w przeliczeniu na atak: grupa z pozytywnym wynikiem testu dla niehamujących przeciwciał anti-C1-INH (n=13, liczba ataków: 35), średnia (SD), [95%CI]: 1,51 (4,07), [0,11-2,91]; grupa z negatywnym wynikiem testu dla przeciwciał anti-C1-INH (n=33, liczba ataków: 186),																									

Referencja	Wyniki i wnioski
	średnia (SD), [95%CI]: 1,40 (0,80), [1,29-1,52] <u>Średni czas [godziny] do ustąpienia objawów napadu w przeliczeniu na pacjenta (godziny):</u> grupa z pozytywnym wynikiem testu dla niehamujących przeciwciał anti-C1-INH (n=13, liczba ataków: 35), średnia (SD), [95%CI]: 1,17 (1,43), [0,31-2,04]; grupa z negatywnym wynikiem testu dla przeciwciał anti-C1-INH (n=33, liczba ataków: 186), średnia (SD), [95%CI]: 1,31 (0,60), [1,10-1,52] <u>Średni czas [godziny] do ustąpienia objawów napadu w przeliczeniu na atak:</u> grupa z pozytywnym wynikiem testu dla niehamujących przeciwciał anti-C1-INH (n=13, liczba ataków: 35), średnia (SD), [95%CI]: 22,86 (21,06), [15,62-30,09]; grupa z negatywnym wynikiem testu dla przeciwciał anti-C1-INH (n=33, liczba ataków: 186), średnia (SD), [95%CI]: 33,59 (58,47), [25,13-42,05] <u>Średni czas [godziny] do ustąpienia objawów napadu w przeliczeniu na pacjenta (godziny):</u> grupa z pozytywnym wynikiem testu dla niehamujących przeciwciał anti-C1-INH (n=13, liczba ataków: 35), średnia (SD), [95%CI]: 31,02 (24,08), [16,46-45,57]; grupa z negatywnym wynikiem testu dla przeciwciał anti-C1-INH (n=33, liczba ataków: 186), średnia (SD), [95%CI]: 29,59 (18,59), [23,00-36,18] <u>Częstość występowania hamujących przeciwciał dla C1-INH:</u> brak. <u>Częstość występowania niehamujących przeciwciał dla C1-INH:</u> wykrywalne w 1 lub więcej próbkach: n=13 (28,2%); wykrywalne na początku badania: n=9 (19,6%), przy czym u n=3 z nich nie wykryto przeciwciał na którejkolwiek późniejszej wizycie; spośród 10 (21,7%) pacjentów z 1 lub więcej wykrywalnym wynikiem dla przeciwciał niehamujących C1-INH po wizycie początkowej, u n=6 zostały one wykryte także na początku badania. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA <u>Zdarzenia niepożądane łącznie:</u> 52 u 15 (32,6%) pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę koncentratu C1-INH, przy czym żadne nie zostało uznane za związane z zastosowanym leczeniem; <u>Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych należały:</u> ból głowy (26 zdarzeń zgłoszonych u 6 pacjentów), niedociśnienie (3 zdarzenia zgłoszone u 3 pacjentów), zakażenie górnych dróg oddechowych (3 zdarzenia zgłoszone u 2 pacjentów) i ból jamy ustnej i gardła (2 zdarzenia zgłoszone u 2 pacjentów); wszystkie inne zdarzenia niepożądane zgłaszano u 1 pacjenta. 2/3 zdarzenia niepożądane niedociśnienia wystąpiły podczas napadów brzusznych HAE, a 1 podczas ataku obwodowego; większość zdarzeń niepożądanych miała umiarkowane lub poważne nasilenie. <u>Ciężkie zdarzenia niepożądane:</u> 2 u 2 (4,3%) pacjentek; były to samoistne poronienie i ostry, poważny napad brzuszny HAE; oba uznano za niezwiązane z koncentratem C1-INH lub procedurą badania. W trakcie badania <u>nie zgłoszono żadnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych ani zgonów.</u> <u>Nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych zmian</u> wynikających z leczenia w badaniach hematologicznych, biochemicznych krwi ani w analizie moczu, jak również zmian parametrów życiowych, z wyjątkiem 3 zdarzeń niedociśnienia zgłoszonych u 3 pacjentów, u których obniżenie ciśnienia tętniczego było przemijające i czasowo związane z napadami HAE.
Wnioski	Podawanie koncentratu C1-INH nie było związane z tworzeniem się iC1-INH-Ab w tej populacji. U niektórych pacjentów wykryto przeciwciała nie hamujące, ale ulegały one fluktuacjom w trakcie badania niezależnie od podania koncentratu C1-INH i wydawało się, że nie mają one wpływu na skuteczność C1-INH.
Farkas i wsp., 2013 [74]	W tym czasie trwania badania 42 pacjentów doświadczyło łącznie 1392 ataków. SKUTECZNOŚĆ 54% pacjentów wymagało ostrego leczenia kuracją koncentratem C1-INH, przy czym 6% (3/50) otrzymało 42% wszystkich ujętych w badaniu infuzji. <u>Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów w przeważającej części ataków mieścił się w zakresie 15-60 minut</u> <u>Czas do całkowitego ustąpienia objawów:</u> ataki podskórne: 12-48 godzin; ataki brzuszne: w przeważającej części 12-24 godzin; ataki w obrębie górnych dróg oddechowych: <12 godzin <u>Konieczność podania terapii ratunkowej</u> wystąpiła u 4/27 chorych (podanie dodatkowej fiołki analizowanego leku). PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie wystąpiły żadne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem. Brak było dowodów serologicznych na obecność infekcji wirusowej (transmisja poprzez podanie produktu krwiopochodnego).

Referencja	Wyniki i wnioski							
	Brak było różnic w zakresie wyników badań immunologicznych (poziomów przeciwciał IgG-, IgM- i IgA-anty-C1-INH) pomiędzy pacjentami, którym podano C1-INH i nieleczonymi (23 osoby, którym nie podano koncentratu C1-INH) oraz chorymi, którzy otrzymali więcej niż 3 fiołki leku i tymi, którzy przyjęli mniej dawek.							
Wioski	Wyniki wskazują, iż ok. 50% pacjentów pediatrycznych z HAE może doświadczyć ataku wymagającego natychmiastowej interwencji jeszcze przed osiągnięciem dorosłości. Podczas wszystkich rodzajów ataków podanie koncentratu C1-INH zapewniało skuteczną regresję objawów. Czasy pełnego ustąpienia napadów były różne, w zależności od ich lokalizacji. Koncentrat C1-INH cechował się korzystnym profilem bezpieczeństwa.							
Kreuz i wsp. 2012 [75]	Badanie obserwacyjne 20 pacjentów pediatrycznych leczonych koncentratem C1-INH w warunkach szpitalnych/przez lekarza, a następnie, po przeszkoleniu przestawionych na terapię w warunkach domowych.							
	SKUTECZNOŚĆ							
	Tabela 143. Liczba podań koncentratu C1-INH, liczba ataków w obrębie krtani oraz dni hospitalizacji u pacjentów pediatrycznych leczonych w warunkach domowych oraz podczas wcześniejszego leczenia w warunkach szpitalnych [72].							
	Parametry		Leczenie szpitalne			Leczenie domowe		
			Wszyscy pacjenci (N=20)	Leczenie na żądanie [dorażne]* (n=15)	IRT* (n=5)	Wszyscy pacjenci (N=20)	Leczenie na żądanie [dorażne] (n=15)	IRT (n=5)
	Liczba podań leku/miesiąc	Średnia (SD)	1,6 (2,45)	0,48 (0,73)	4,8 (3,04)	2,7 (4,27)	0,55 (0,47)	9,2 (3,98)
		Mediana (zakres)	0,37 (0-10)	0,17 (0-3)	4 (2-10)	0,83 (0,08-15)	0,33 (0,08-1,4)	10 (5-15)
		Test Wilcoxona	-	-	-	p=0,003	p=0,084	p=0,063†
	Liczba ataków w obrębie krtani/rok‡	Średnia (SD)	0,70 (2,70)	0,80 (3,10)	0,40 (0,89)	0,25 (0,91)	0,27 (1,03)	0,20 (0,45)
		Mediana (zakres)	0 (0-12)	0 (0-12)	0 (0-2)	0 (0-4)	0 (0-4)	0 (0-1)
		Test Wilcoxona	-	-	-	p=0,500	p=1,000	p=1,000
	Liczba dni w szpitalu/rok	Średnia (SD)	3,8 (12,15)	0,80 (1,08)	12,6 (23,8)	0,11 (0,46)	0,14 (0,53)	0 (0)
		Mediana (zakres)	0 (0-55)	0 (0-3)	3 (0-55)	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-0)
		Test Wilcoxona	-	-	-	p=0,008	p=0,063	p=0,250
* Rodzaj leczenia na terapii domowej po przejściu z leczenia w warunkach szpitalnych.								
† Najniższa osiągalna wartość p dla pięciu pacjentów w teście Wilcoxona dla par obserwacji (p=0,0625).								
‡ Tylko u dwóch pacjentów wystąpił atak w obrębie krtani; podczas leczenia w warunkach domowych - jeden z tych pacjentów podjął leczenie na żądanie, natomiast drugi pacjent IRT.								
IRT (ang. <i>individual replacement treatment</i>) - indywidualna terapia zastępcza.								
W przypadku wszystkich pacjentów, mediana liczby zastosowanych podań koncentratu C1-INH w warunkach domowych (odzwierciedlająca liczbę ataków HAE) była istotnie statystycznie wyższa w stosunku liczby do wcześniej stosowanych podań wykonanych przez lekarza (0,83 podań/miesiąc vs 0,37 podań/miesiąc).								
Średnia roczna liczba dni spędzonych w szpitalu była istotnie statystycznie niższa dla pacjentów leczonych w warunkach domowych w porównaniu do leczenia w warunkach szpitalnych (0,11 dnia/rok vs 3,8 dnia na rok), przy czym w podgrupie pacjentów stosujących leczenie na żądanie różnica ta nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (ale wyraźny trend na korzyść leczenia domowego), natomiast w podgrupie pacjentów stosujących indywidualną terapię zastępczą żaden pacjent nie był hospitalizowany podczas leczenia domowego.								

Referencja	Wyniki i wnioski
	9 pacjentów wykazało nieobecność w szkole podczas ataku HAE w trakcie leczenia w warunkach domowych w porównaniu do 18 takich przypadków podczas leczenia w warunkach szpitalnych. W przypadku pacjentów leczonych w warunkach domowych, <u>czas (mediana) od początkowych objawów (pacjenci z indywidualną terapią zastępczą) albo od wystąpienia objawów obrzęku (pacjenci leczeni na żądanie) do podania leku (koncentratu C1-INH)</u> był znacząco krótszy w leczeniu domowym (15 min) niż podczas wcześniejszego leczenia w warunkach szpitalnych (67,5 min). Ten trend był widoczny zarówno w grupie pacjentów leczonych na żądanie (15 min w porównaniu do wcześniejszych 75 min), jak i pacjentów z indywidualną terapią zastępczą (15 min w porównaniu do wcześniejszych 60 min). <u>Czas (mediana) od podania leku do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku</u> był znacząco krótszy w warunkach domowego leczenia (40 min) niż w przypadku wcześniejszego leczenia w warunkach szpitalnych (60 min). Ten trend był widoczny zarówno w grupie pacjentów leczonych na żądanie (30 min w porównaniu do wcześniejszych 53 min), jak i pacjentów z indywidualną terapią zastępczą (40 min w porównaniu do wcześniejszych 120 min), przy czym w tej drugiej grupie z powodu małej liczby pacjentów, różnica ta nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA U wszystkich pacjentów podawanie koncentratu C1-INH było bezpieczne i dobrze tolerowane, zarówno podczas leczenia w warunkach domowych, jak i wcześniejszego leczenia w warunkach szpitalnych. Żaden z pacjentów nie zgłosił wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych, w tym reakcji w miejscu wstrzyknięcia leku. Nie odnotowano przypadków pozytywnego testu na HIV lub wirusowego zapalenie wątroby typu A, B, C lub G.
Wnioski	W przypadku pacjentów pediatrycznych, zastosowanie koncentratu C1-INH w warunkach domowych jest bezpieczne i skuteczne. Z uwagi na małą liczebność populacji, zalecane jest przeprowadzenie większych badań randomizowanych.

MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); j. – jednostka; min – minuty; C1-INH – inhibitor C1 esterazy; HAE-QoL – Kwestionariusz jakości życia w dziedzicznym obrzęku naczyń i naczyń i naczyń u dorosłych (ang. *Hereditary Angioedema Quality of Life Questionnaire for Adults*); SE – błąd standardowy (ang. *standard error*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); j. – jednostka; HAE – dziedziczny obrzęk naczyń i naczyń (ang. *hereditary angioedema*); C1-INH – inhibitor C1 esterazy; IQR – zakres międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*); IgG – Immunoglobuliny G; IgA – Immunoglobuliny A; IgM – Immunoglobuliny M; ^objawy napadów HAE nie były zgłaszane jako zdarzenia niepożądane, chyba że spełniały kryteria poważnego zdarzenia niepożądanego (prowadzącego do zgonu, powodującego stan zagrożenia życia, wymagającego hospitalizacji lub powodującego trwałą/ znaczną niepełnosprawność).

14.7.3. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI DOTYCZĄCYCH ZASTOSOWANIA IKATYBANTU W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z badań o niższej wiarygodności dla ikatybantu. Dodatkowo w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badania RCT FAST-2 dotyczącego porównania ikatybantu z aktywnym, ale nieodpowiednim komparatorem – kwasem traneksamowym.

Tabela 146. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania ikatybantu w analizowanym wskazaniu.

Referencja	Wyniki i wnioski
Badanie o	Badanie to nie zostało uwzględnione w zasadniczej części analizy ponieważ kwas traneksamowy podawany w grupie kontrolnej nie stanowi odpowiedniego komparatora

Referencja	Wyniki i wnioski
akronime FAST-2 [76]-[78]	pośredniego. Badanie o akronimie FAST-2 [76], [77], [78] 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 skuteczności i bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji ITT definiowanej jako całkowita liczba pacjentów, którzy przyjęli badany preparat. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA [76], [77]* Definicje poszczególnych punktów końcowych były analogiczne jak w badaniu FAST-1, przedstawionym w rozdziale 5.5.1. Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg w porównaniu do kwasu traneksamowego wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie: • konieczności stosowania leczenia ratunkowego w ciągu pierwszych 48 godzin (ikatybant: 6/36 (17%) vs kwas traneksamowy 11/38 (29%); $p > 0,05$; RR=0,58 [95% CI 0,24; 1,34]). Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg w porównaniu do kwasu traneksamowego wiąże się z istotną/ym statystycznie ($p < 0,05$): • wydłużeniem mediany czasu do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta definiowanej jako 30% redukcja objawów ataku obrzęku (mediana: 2,0 godzin vs 12,0; $p < 0,001$); • wydłużeniem mediany czasu do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta definiowanej jako 50% redukcja objawów ataku obrzęku (mediana: 2,0 godziny vs 15,0; $p < 0,001$); • wydłużeniem mediany czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów obrzęku (mediana: 10,0 godzin vs 51,0; $p < 0,001$); • zwiększeniem odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie tj. istotną klinicznie poprawą objawów obrzęku (tj. o $> 30\%$ względem wartości wyjściowej) (80% dla ikatybantu vs 31% w grupie kwasu traneksamowego; $p < 0,001$; RB=2,55 [95% CI: 1,62; 4,31, NNT=2 [3; 4]]); • wydłużeniem mediany czasu do pierwszych oznak poprawy objawów obrzęku oceniane przez badacza (mediana: 0,8 godzin vs 7,9; $p < 0,001$); • wydłużeniem mediany czasu do pierwszych oznak poprawy objawów obrzęku oceniane przez badacza (mediana: 1,5 godzin vs 6,9; $p < 0,001$); • mniejszym ryzykiem konieczności stosowania leczenia ratunkowego w ciągu pierwszych 12 godzin (ikatybant: 0/36 (0%) vs kwas traneksamowy 5/38 (13%); $p < 0,05$; Peto OR=0,13 [95% CI 0,02; 0,77; NNT=8]); • zmniejszeniem intensywności objawów ataku obrzęku w skali VAS względem wartości wyjściowej po 4 godzinach okresu obserwacji (-41,6 mm vs -14,6 mm, $p < 0,001$); • zmniejszeniem intensywności objawów ataku obrzęku w skali VAS względem wartości wyjściowej po 12 godzinach okresu obserwacji (-54,0 mm vs -30,3 mm, $p < 0,001$); • skróceniem czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku: obrzęku skóry ($p < 0,001$), bólu skóry ($p = 0,003$), bólu brzucha ($p = 0,03$); • skróceniem czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku ataku, niezależnie od jego wyjściowego nasilenia: umiarkowanego ($p = 0,01$), poważnego ($p = 0,001$), bardzo poważnego ($p = 0,008$).

Referencja	Wyniki i wnioski				
	*Parametry RR, R i Peto OR obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych; wartości p przepisane z publikacji referencyjnych. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA W tabeli poniżej przedstawiono ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych analizowanych w badaniu o akronimie FAST-2. Tabela 147. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia 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) [76], [77].				
Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana, ikatybant 30 mg n/N (%)	Grupa kontrolna, kwas traneksamowy 3g n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane	19/36 (52,80)	16/38 (42,10)	RR=1,25 [0,77; 2,06]	>0,05	-
Działanie niepożądane związane z leczeniem^	5/36 (13,89)	4/38 (10,53)	RR=1,32 [0,42; 4,26]	>0,05	-
Cieżkie zdarzenie niepożądane^^	4/36 (11,00)	1/38 (3,00)	RR=4,22 [0,67; 27,46]	>0,05	-
Reakcje w miejscu iniekcji	35/36 (97,22)	10/38 (26,32)	RR=3,69 [2,30; 6,51]	<0,05	NNH=2 [2; 2]
Anemia	0/36 (0,00)	1/38 (2,60)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
Powiększenie węzłów chłonnych	0/36 (0,00)	1/38 (2,60)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy	10/36 (27,8)	6/38 (15,8)	RR=1,76 [0,74; 4,28]	>0,05	-
Ból brzucha	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=7,81 [0,16; 394,22]	>0,05	-
Biegunka	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=7,81 [0,16; 394,22]	>0,05	-
Wymioty	0/36 (0,00)	1/38 (2,60)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
Astenia	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=7,81 [0,16; 394,22]	>0,05	-
Uczucie gorąca	0/36 (0,00)	1/38 (2,60)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
Ból w miejscu wstrzyknięcia	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=7,81 [0,16; 394,22]	>0,05	-
Ból	0/36 (0,00)	1/38 (2,60)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
Gorączka	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=7,81 [0,16; 394,22]	>0,05	-
Zakażenie pęcherza na skórze	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=7,81 [0,16; 394,22]	>0,05	-
Zakażenie krętkami Borrelia	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=7,81 [0,16; 394,22]	>0,05	-
Zapalenie oskrzeli	0/36 (0,00)	1/38 (2,60)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
Zapalenie pęcherza moczowego	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=7,81 [0,16; 394,22]	>0,05	-
Próchnica zębów	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=7,81 [0,16; 394,22]	>0,05	-
Nieżyt żołądka i jelit	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=7,81 [0,16; 394,22]	>0,05	-
Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej	0/36 (0,00)	1/38 (2,60)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-

Referencja	Wyniki i wnioski					
	Grypa	1/36 (2,80)	1/38 (2,60)	RR=1,06 [0,11; 9,89]	>0,05	-
	Zapalenie nosogardła	2/36 (5,60)	3/38 (7,90)	RR=0,70 [0,15; 3,35]	>0,05	-
	Grzybica paznokci	0/36 (0,00)	1/38 (2,60)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
	Zapalenie gardła	0/36 (0,00)	1/38 (2,60)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
	Zapalenie zatok	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
	Kandydoza pochwy	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
	Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
	Upadek	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
	Zwichnięcie stawu	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
	Skaleczenie skóry	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
	Zranienia	0/36 (0,00)	1/38 (2,60)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
	Krew w moczu	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=7,81 [0,16; 394,22]	>0,05	-
	Obecność białych krwinek w moczu	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=7,81 [0,16; 394,22]	>0,05	-
	Dna moczanowa (artretyzm)	0/36 (0,00)	1/38 (2,60)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
	Ból w klatce piersiowej	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=7,81 [0,16; 394,22]	>0,05	-
	Torbiel szczękowa	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=7,81 [0,16; 394,22]	>0,05	-
	Ból głowy	2/36 (5,60)	2/38 (5,30)	RR=1,06 [0,19; 5,75]	>0,05	-
	Zgon w związku z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego	0/36 (0,00)	1/38 (2,63)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
	Nagły zgon sercowy	0/36 (0,00)	1/38 (2,60)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
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. ^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 pacjenta; reakcje w miejscu iniekcji – u jednego pacjenta. ^^zdarzenia niepożądane występujące w grupie ikatybantu: nieżyt żołądka i jelit oraz przełom nadciśnieniowy – 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 zdarzeń 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: co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, działań niepożądanych związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, a także ryzyka wystąpienia takich zdarzeń jak: anemia, powiększenie węzłów chłonnych, dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, ból brzucha, biegunka, wymioty, astenia, uczucie gorąca, ból w miejscu wstrzyknięcia, ból, gorączka, zakażenie pęcherza skórno, zakażenie krętkami Borrelia, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, próchnica zębów, nieżyt 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 zdarzenia niepożądanego, nagły zgon sercowy.						
Zastosowanie ikatybantu w dawce 30 mg okazało się istotnie statystycznie mniej bezpieczne (p<0,05) od podania kwasu traneksamowego w zakresie ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji; parametr NNH wyniósł 2 co oznacza, że podanie 2 osobom ikatybantu zamiast kwasu traneksamowego spowoduje u jednej osoby wystąpienie reakcji w miejscu iniekcji.						

Referencja	Wyniki i wnioski
	W obu analizowanych grupach nie odnotowano żadnych przypadków wystąpienia: ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem, tklowości 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 zdarzeń niepożądanych, zgonu w związku z wystąpieniem działania niepożądanego związanego z leczeniem.
Wnioski	Stosowanie ikatybantu jest skuteczne i bezpieczne w leczeniu ostrych ataków dziedzicznego obrzęku nacynioruchowego. Ikatybanant cechuje się lepszą skutecznością w porównaniu do kwasu traneksamowego.
Kontynuacja badania o akronimie FAST-1 – faza otwarta (OLE) [81], [76]	W badaniu uczestniczyło 62 pacjentów, u których leczono 340 ataków dziedzicznego obrzęku nacynioruchowego. Najwięcej leczonych ataków obrzęków u jednego pacjenta to 21 ataków, w ciągu ponad 2 lat obserwacji. Wyniki opisano przede wszystkim na podstawie publikacji [76], uwzględniającej nowsze dane dla większej liczby leczonych chorych. SKUTECZNOŚĆ KLICZNIA [81] Ataki w obrębie brzucha i/lub skórne <u>Czas (godziny) do ustąpienia pierwszych objawów ataku (do pierwszego z 3 kolejnych pomiarów w których redukcja wyniku w skali VAS względem wartości wyjściowej wynosiła 0,86x wyjściowy wynik VAS-16 dla ataków o nasileniu ≥ 30mm); mediana [95% CI]:</u> 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] <u>Czas (godziny) do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku (do wyniku 0-10 mm w skali VAS); mediana [95% CI]:</u> 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.] <u>Czas (godziny) rozpoczęcia oznak poprawy objawów ataku obrzęku (w ocenie pacjenta); mediana [95% CI]:</u> 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] <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] <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] <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]. Pojedyncza dawka ikatybantu była wystarczająca w przypadku 300/340 (88,2%) leczonych ataków obrzęku. 2 podania zastosowano w 36 (10,6%) ataków, a 3 podania w 4 (1,2%) ataków. Druga dawka ikatybantu było podawana po średnio 25,6 godzinach (mediana 24,0 godziny). Leczenie ratunkowe (CI-INH u 4 chorych i terapia symptomatyczna u 10) zastosowano w 18 (5,3%) ataków, w większości przypadków 12-24 godziny po podaniu ikatybantu. W przypadku pacjentów leczonych ikatybantem przez co najmniej 5 ataków, odsetek wymagających podania więcej niż jednej iniekcji leku wahał się od 0,0 do 23,1% dla ataków 1-5. Ataki krtaniowe Leczono 19 pacjentów z 37 atakami krtaniowymi.

Referencja	Wyniki i wnioski
	Czas (godziny) do ustąpienia pierwszych objawów ataku (w ocenie pacjenta); mediana (zakres): 0,1-5,3 godz. W ocenie badacza występowała szybka poprawa nasilenia objawów obrzęku po 4 godzinach od podania ikatybantu; po 24 godzinach wszystkie objawy kraniowe były łagodne lub nie występowały. Podobne zależności obserwowano w przypadku oceny pacjenta nasilenia objawów obrzęku kraniowego. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA [81] Zdarzenia niepożądane, n/N (%): 59/72 (81,9%), głównie o umiarkowanym lub łagodnym nasileniu. <u>Jakiegolwiek zdarzenia 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>Ciężkie zdarzenia niepożądane</u>: nie obserwowano żadnych. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały ataki HAE (pogorszenie aktualnego ataku lub wystąpienie nowego): u 23 (31,9%) chorych. - ból głowy: 14 (19,4%); - infekcja górnych dróg oddechowych: 9 (12,5%); - poważne zdarzenia niepożądane: 18 (26,4%) – 33 zdarzenia; spośród których 4 zostały ocenione jako związane z zastosowanym leczeniem (ból głowy u 3 chorych, atak HAE u 1 chorego). Działania niepożądane: u 16 (22,2%) chorych. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należał ból w miejscu podania u 6,9% chorych i ból głowy u 6,9% chorych. Reakcje w miejscu podania oceniano oddzielnie, i wystąpiły one u 70 (97,2%) pacjentów, przejawiające się rumieniem i/lub obrzękiem. W większości przypadków reakcje te cechowały się łagodnym do umiarkowanego stopniem nasilenia, i ulegały samoistnemu zanikowi bez konieczności interwencji. Nie odnotowano przerwania udziału w badaniu z powodu reakcji w miejscu podania. <u>Żaden pacjent</u>: - nie zmarł; - nie przerwał udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano wzrostu częstości zdarzeń niepożądanych wraz ze wzrastającą liczbą leczonych ataków HAE; nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian w parametrach badań laboratoryjnych czy przeciwciał przeciwko ikatybantowi.
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.
Kontynuacja badania o akronimie FAST-2 – faza otwarta (OLE) [82], [76]	W badaniu uczestniczyło 54 pacjentów, u których leczono 374 ataki dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Najwięcej leczonych ataków obrzęków u jednego pacjenta to 142 ataki. Wyniki opisano przede wszystkim na podstawie publikacji [82], uwzględniającej nowsze dane dla większej liczby leczonych chorych. Najwięcej ataków zlokalizowanych było w obrębie skóry, a w dalszej kolejności w obrębie brzucha. SKUTECZNOŚĆ KLICZNIA [82] Ataki w obrębie skóry i/lub brzucha <u>Mediana [95% CI] czasu [godziny] do prawie całkowitego ustąpienia obrzęku (wynik w skali VAS 0-10 mm)</u>: Ogółem: N=63; 8,3 [3,5; 12,0]; Dla 1 ataku: N=10; 9,7 [2,0; 26,7]; dla 2 ataku: N=9; 13,6 [5,0; 66,9], dla 3 ataku: N=11; 10,0 [6,0; 42,3], dla 4 ataku: N=11; 33,1 [3,9; 40,8], dla 5 ataku: N=10; 6,5 [1,5; 26,0]. <u>Mediana [95% CI] czasu [godziny] do ustąpienia pierwszych objawów ataku (do pierwszego z 3 kolejnych pomiarów w których redukcja wyniku w skali VAS względem wartości wyjściowej wynosiła 0,86x wyjściowy wynik VAS-16 dla ataków o nasileniu ≥30mm; dla ataku <30 mm – redukcja nasilenia o 68%)</u>: Ogółem: N=61; 2,0 [1,5; 2,5]; Dla 1 ataku: N=10; 1,5 [1,0; 5,0]; dla 2 ataku: N=9; 2,0 [1,0; 5,0], dla 3 ataku: N=11; 3,0 [2,6; 17,8], dla 4 ataku: N=11; 3,9 [1,5; 17,6], dla 5

Referencja	Wyniki i wnioski
	ataku: N=10; 1,3 [1,5; 2,5]. Mediana czasu od rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku wynosiła od 2,5-2,9 godzin w przypadku ataków zlokalizowanych w obrębie skóry i 1,0-2,7 godzin dla ataków w obrębie brzucha. Mediana czasu od rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku w ocenie pacjenta wynosiła od 1,5-2,4 godzin w przypadku ataków zlokalizowanych w obrębie skóry i 0,5-1,1 godzin dla ataków w obrębie brzucha. Wyniki analizy w subpopulacji pacjentów z >5 atakami wykazały, że czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku jak i czas do jego całkowitego ustąpienia był podobny pomiędzy poszczególnymi atakami. W przypadku ataków krtaniowych (N=30) mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku wynosiła od 0,3 do 4,0 godzin. Niezależnie od nasilenia ataku (13 ataków określono jako poważne) obserwowano szybką (w ciągu 4 godzin) poprawę objawów ataku obrzęku. 11 ataków (2,9%) wymagało zastosowania leczenia ratunkowego. 89,8% ataków leczono z powodzeniem za pomocą jednego podania ikatybantu. Ogółem 38 (10,2%) ataków (21 brzusznych, 15 skórne i 2 krtaniowe) u 11 pacjentów wymagało ponownego leczenia ikatybantem; 37 ataków wymagało drugiego zastrzyku i jeden wymagał trzeciego zastrzyku. Spośród nich 12,5% stanowiły napady brzuszne, 8,5% to napady skórne, a 6,7% to napady krtaniowe. Analizy post hoc wykazały, że w przypadku pacjentów z przynajmniej pięcioma leczonymi atakami, odsetek wymagających dodatkowego podania ikatybantu mieścił się w zakresie od 0 do 27,3% i nie zwiększył się po powtórny leceniu ikatybantem. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA [82] <u>Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane; n (%)</u>: Ogółem: N=54, 36 (66,7%); 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>: Ogółem: N=54, 8 (14,8%); 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>Ciężkie zdarzenia niepożądane</u>: 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%) Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały ataki HAE u 12 (22,2%) chorych. Raportowane działania niepożądane cechowały się głównie łagodnym lub umiarkowanym nasileniem. W wszystkich (N=54, 100%) pacjentów obserwowano reakcje w miejscu podania leku (głównie rumień i obrzęk). Nie odnotowano istotnych klinicznie zmian w parametrach badań laboratoryjnych, czynnościach/parametrach życiowych czy odpowiedzi przeciwciał skierowanej przeciwko ikatybantowi. Analiza post-hoc nie wykazała trendu wskazującego na zwiększenie częstości zdarzeń niepożądanych wraz ze wzrostem liczby leczonych ataków.
Wnioski	Wyniki fazy otwartej potwierdziły skuteczność ikatybantu w leczeniu kolejnych ataków obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym.
Kontynuacja badania o akronimie FAST-3 – faza otwarta	Do badania zrekrutowano 98 pacjentów (93 leczonych w ramach fazy RCT badania FAST-3 oraz z poważnymi atakami krtaniowymi), spośród których 82 otrzymało ikatybant w fazie otwartej, a ogółem 88 w którejkolwiek z faz badania FAST-3. Wyniki opisano przede wszystkim na podstawie publikacji [83], uwzględniającej nowsze dane dla większej liczby leczonych chorych (uwzględniającej chorych leczonych wcześniej w fazie RCT oraz pacjentów z atakami krtaniowymi otrzymujących ikatybant w sposób niezaślepiony). Najwięcej ataków zlokalizowanych było w obrębie skóry, a w dalszej kolejności w obrębie brzucha.

Referencja	Wyniki i wnioski
(OLE) [83], [79], [80]	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA [83] Skuteczność ikatybantu oceniano w odniesieniu do pierwszych 5 leczonych ataków HAE. Wyniki niezależnie od lokalizacji obrzęku: <u>Mediana [95% CI] czasu [godziny] do ustąpienia pierwszych objawów ataku (do pierwszego z 3 kolejnych pomiarów w których redukcja wyniku w skali VAS [złożony wynik w skali VAS] względem wartości wyjściowej wynosiła $\geq 50\%$ w ocenie pacjenta):</u> Ogólnie mediana dla 1-5 ataku wynosiła 1,9-2,1 godziny. Dla 1 ataku: N=86; 2,0 [1,5; 2,5]; dla 2 ataku: N=69; 1,9 [1,5; 2,0], dla 3 ataku: N=55; 2,0 [2,0; 2,5], dla 4 ataku: N=37; 2,1 [1,6; 3,0], dla 5 ataku: N=31; 1,3 [1,5; 2,0]. <u>Mediana [95% CI] czasu [godziny] do ustąpienia pierwszych, podstawowych objawów ataku (dla obrzęku brzuszego – bólu brzucha, dla obrzęków skórnych – obrzęku skóry lub bólu skóry, dla obrzęków krtaniowych – trudności z przełykaniem lub zmiana głosu; poprawa definiowana jako zmiana wyniku w skali VAS względem wartości wyjściowych o $Y=6/7 \times X-16$, gdzie X to wynik wyjściowy w skali VAS ≥ 30 mm, a Y – wynik końcowy; jeżeli nasilenie ataku wynosiło <30 mm, to redukcja nasilenia określana była jako obniżenie wyniku w skali VAS o 21 mm):</u> Ogólnie mediana dla 1-5 ataku wynosiła 1,5-2,0 godziny. Dla 1 ataku: N=85; 2,0 [1,5; 2,0]; dla 2 ataku: N=68; 1,5 [1,5; 1,6], dla 3 ataku: N=54; 2,0 [2,0; 2,5], dla 4 ataku: N=35; 1,6 [1,5; 2,4], dla 5 ataku: N=31; 1,5 [1,0; 2,0]. <u>Mediana [95% CI] czasu [godziny] do prawie całkowitego ustąpienia obrzęku (do pierwszego z 3 kolejnych pomiarów w których wynik w skali VAS wynosił <10 mm):</u> Ogólnie mediana dla 1-5 ataku wynosiła 3,5-19,7 godziny. Dla 1 ataku: N=87; 12,0 [5,0; 27,8]; dla 2 ataku: N=69; 3,5 [3,0; 5,0], dla 3 ataku: N=55; 19,7 [13,9; 24,2], dla 4 ataku: N=37; 11,8 [3,5; 27,2], dla 5 ataku: N=31; 4,0 [3,5; 20,8]. <u>Mediana [95% CI] czasu [godziny] do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku (w ocenie pacjenta):</u> Ogólnie mediana dla 1-5 ataku wynosiła 0,5-0,8 godziny. Dla 1 ataku: N=88; 0,8 [0,6; 1,0]; dla 2 ataku: N=70; 0,5 [0,4; 0,7], dla 3 ataku: N=55; 0,5 [0,4; 0,8], dla 4 ataku: N=37; 0,6 [0,3; 0,8], dla 5 ataku: N=31; 0,6 [0,4; 0,7]. <u>Mediana [95% CI] czasu [godziny] do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku (w ocenie badacza):</u> Ogólnie mediana dla 1-5 ataku wynosiła 0,6-0,9 godziny. Dla 1 ataku: N=88; 0,9 [0,6; 1,3]; dla 2 ataku: N=70; 0,7 [0,5; 0,8], dla 3 ataku: N=55; 0,6 [0,5; 1,0], dla 4 ataku: N=37; 0,6 [0,4; 1,0], dla 5 ataku: N=31; 0,6 [0,4; 0,8]. <u>Konieczność zastosowania dodatkowej dawki (dodatkowego podania) ikatybantu, n/N (%):</u> <u>Większość ataków leczono pojedynczą dawką ikatybantu (w zależności od liczby ataków: 92,7-100%).</u> - 1 dawka: Dla 1 ataku: 58/88 (96,6%); dla 2 ataku: 70/70 (100%); dla 3 ataku: 51/55 (92,7%); dla 4 ataku: 36/37 (97,3%); dla 5 ataku: 31/31 (100%). - 2 dawki: Dla 1 ataku: 2/88 (2,3%); dla 2 ataku: 0 (0%); dla 3 ataku: 4/55 (7,3%); dla 4 ataku: 1/37 (2,7%); dla 5 ataku: 0 (0%). - 3 dawki: Dla 1 ataku: 1/88 (1,1%); dla 2 ataku: 0 (0%); dla 3 ataku: 0 (0%); dla 4 ataku: 0 (0%); dla 5 ataku: 0 (0%). Wyniki dla ataków zlokalizowanych w obrębie krtani: 27 pacjentów doświadczyło ogółem 51 ataków krtaniowych leczonych ikatybantem, <u>Mediana [95% CI] czasu [godziny] do ustąpienia pierwszych objawów ataku (do pierwszego z 3 kolejnych pomiarów w których redukcja wyniku w skali VAS [złożony wynik w skali VAS] względem wartości wyjściowej wynosiła $\geq 50\%$ w ocenie pacjenta):</u> Dla 1 ataku: N=25; 2,0 [1,5; 3,5]; dla 2 ataku: N=12; 1,5 [1,0; 2,0], dla 3 ataku: N=5; 1,5 [1,0; 3,0], dla 4 ataku: N=4; 1,3 [1,0; 1,9], dla 5 ataku: N=3; 1,0 [1,0; 1,0]. <u>Mediana [95% CI] czasu [godziny] do ustąpienia pierwszych, podstawowych objawów ataku (dla obrzęków krtaniowych – trudności z przełykaniem lub zmiana głosu; poprawa definiowana jako zmiana wyniku w skali VAS względem wartości wyjściowych o $Y=6/7 \times X-16$, gdzie X to wynik wyjściowy w skali VAS ≥ 30 mm, a Y – wynik końcowy; jeżeli nasilenie ataku wynosiło <30 mm, to redukcja nasilenia określana była jako obniżenie wyniku w skali VAS o 21 mm):</u> Dla 1 ataku: N=25; 2,0 [1,5; 2,5]; dla 2 ataku: N=12; 1,5 [1,0; 2,0], dla 3 ataku: N=5; 1,0 [1,0; 2,0], dla 4 ataku: N=4; 1,2 [1,0; 1,5], dla 5 ataku: N=3; 1,0 [1,0; 1,0]. <u>Mediana [95% CI] czasu [godziny] do prawie całkowitego ustąpienia obrzęku (do pierwszego z 3 kolejnych pomiarów w których wynik w skali VAS wynosił <10 mm):</u> Dla 1 ataku: N=25; 6,0 [3,0; 24,3]; dla 2 ataku: N=12; 8,1 [2,5; 24,8], dla 3 ataku: N=5; 3,5 [1,5; -], dla 4 ataku: N=4; 2,5 [1,5; 3,9], dla 5 ataku: N=3; 1,5 [1,0; 1,5]. <u>Mediana [95% CI] czasu [godziny] do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku (w ocenie pacjenta):</u> Dla 1 ataku: N=27; 0,7 [0,4; 0,9]; dla 2 ataku: N=12; 0,5 [0,4; 1,4], dla 3 ataku: N=5; 0,3 [0,2; 0,8], dla 4 ataku: N=4; 0,4 [0,3; 0,5], dla 5 ataku: N=3; 0,4 [0,0; 0,7].

Referencja	Wyniki i wnioski
	<u>Mediana [95% CI] czasu [godziny] do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku (w ocenie badacza):</u> Dla 1 ataku: N=27; 0,8 [0,5; 1,1]; dla 2 ataku: N=12; 0,7 [0,5; 1,4], dla 3 ataku: N=5; 0,5 [0,3; 0,8], dla 4 ataku: N=4; 0,4 [0,3; 0,5], dla 5 ataku: N=3; 0,5 [0,0; 0,6]. <u>Konieczność zastosowania dodatkowej dawki (dodatkowego podania) ikatybantu:</u> 49/51 (96,1%) ataków w obrębie krtani leczono pojedynczą dawką ikatybantu; jedynie dwóch pacjentów wymagała podania kolejnej dawki leku. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA [83] <u>Pacjenci z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym, n/N (%):</u> Dla 1 ataku: 35/88 (39,8%) dla 2 ataku: N=25/70 (35,7%), dla 3 ataku: N=20/55 (36,4%), dla 4 ataku: N=8/37 (21,6%), dla 5 ataku: N=7/31 (22,6%). <u>Pogorszenie lub kolejny atak HAE, n/N (%):</u> Dla 1 ataku: 7/88 (8,0%); dla 2 ataku: 3/70 (4,3%), dla 3 ataku: 7/55 (12,7%), dla 4 ataku: 1/37 (2,7%), dla 5 ataku: 0% <u>Ból głowy, n (%):</u> Dla 1 ataku: 7/88 (8,0%); dla 2 ataku: 3/70 (4,3%), dla 3 ataku: 2/55 (3,6%), dla 4 ataku: 0%, dla 5 ataku: 1/31 (3,2%). <u>Zapalenie jamy nosowej i gardła, n (%):</u> Dla 1 ataku: 2/88 (2,3%); dla 2 ataku: 4/70 (5,7%), dla 3 ataku: 0%, dla 4 ataku: 0%, dla 5 ataku: 0%. <u>Poważne zdarzenia niepożądane:</u> 6 (ból głowy, n=3, niekardiologiczny ból w klatce piersiowej, n=1, ból=1, niestrawność, n=1); <u>ciężkie zdarzenie niepożądane:</u> 2 (arytmia, n=1, niekardiologiczny ból klatki piersiowej, n=1) zostały ocenione jako związane z zastosowanym leczeniem. <u>Ciężkie działania niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu:</u> n=1 (arytmia). Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z objawami krtaniowymi: 1 przypadek obrzęku krtaniowego wymagający dodatkowych działań; 1 atak krtaniowy wymagający podania koncentratu inhibitora C1 esteraazy i tracheotomii. <u>Zgony:</u> Odnotowano 1 zgon pacjenta leczonego ikatybantem przez 6 wcześniejszych ataków, który zmarł w wyniku obrzęku krtaniowego 139 dni po ostatnim leczeniu z zastosowaniem ikatybantu. <u>Reakcje w miejscu podania:</u> Dla 1-5 ataku: 94,6-98,2%. Głównie o stopniu nasilenia łagodnym do umiarkowanego; jedynie 8,1-19,4% określone jako poważne. Do najczęściej raportowanych reakcji w miejscu podania należał rumień (ogólnie: 89,2%-98,2%; poważny: 5,4%-19,4%) i obrzęk (ogólnie: 75,7%-86,4%; poważny: 1,4%-8,1%).
Wnioski	Wyniki fazy otwartej potwierdziły skuteczność ikatybantu w leczeniu kolejnych ataków obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym.
Farkas i wsp. 2012 [84]	W badaniu uwzględniono 9 pacjentów, u których leczono ikatybantem (podawany w domu przez pracownika służby zdrowia) 16 ataków HAE. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA <u>Czas od podania ikatybantu do poprawy symptomów napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, mediana dla ataków w obrębie:</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). <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). 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). 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

Referencja	Wyniki i wnioski
	pozostawał bez zmian w tym okresie czasu. <u>Nawrót dziedzicznego napadu obrzęku naczynioruchowego</u>, definiowanego jako nowy napad, który wystąpił w ciągu 48 godzin w innej lokalizacji odnotowano u 2 pacjentów: Pacjent nr 4 pierwotnie doświadczył napadu brzuszego, którego objawy całkowicie ustąpiły w ciągu 24 godzin po zastosowaniu ikatybantu, jednak po upływie 36 godzin doszło do rozwoju łagodnego, wielomiejscowego obrzęku skórno błonowego, który ustąpił spontanicznie po upływie kolejnych 24 godzin bez konieczności zastosowania dodatkowej terapii. Pacjentka nr 5 pierwotnie doświadczyła skórno błonowego 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). PROFIL BEZPIECZEŃSTWA U wszystkich 9 pacjentów doszło do wystąpienia reakcji w miejscu podania leku takich, jak: obrzęk, pieczenie, świąd, uczucie ciepła oraz ból. Większość z nich cechowała się łagodnym przebiegiem i ustąpiła w ciągu 4-6 godzin bez konieczności zastosowania dodatkowej terapii. Nie stwierdzono z kolei żadnych przypadków wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowaniem samego ikatybantu.
Wnioski	Przedstawione powyżej wyniki potwierdzają skuteczność ikatybantu podawanego w domu (bez konieczności wizyty w szpitalu) przez personel edyczny w leczeniu objawowym napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Nie stwierdzono również zwiększonej liczby zdarzeń niepożądanych wynikających z faktu, iż pacjenci nie zostali przewiezieni do szpitala podczas rozpoczęcia napadu, a sam lek został 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.
Bork i wsp. 2007 [85]	W badaniu leczono 15 pacjentów (20 ataków HAE). 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 ikatybantu: <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 postaci 0,5 godzinnych wlewów dożylnych. <u>Grupa 4:</u> ikatybant w dawce 30 mg podawany podskórnie w okolicach dolnej części brzucha. <u>Grupa 5:</u> ikatybant w dawce 45 mg podawany podskórnie w okolicach dolnej części brzucha. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA <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 godziny, grupa 4: 0,58 godziny, grupa 5: 0,45 godziny. <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. <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. <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. <u>Czas od rozpoczęcia do zakończenia napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w trakcie terapii ikatybantem</u>, średnia (SD): 13,1 (11,8) godziny Należy jednak zaznaczyć, iż w przypadku 12/20 napadów (11/15 pacjentów) czas do zakończenia napadu definiowano, jako czas do wystąpienia minimalnego obrzęku. <u>Czas od wystąpienia maksymalnego skórno błonowego obrzęku naczynioruchowego do ustąpienia jego objawów (lub obecności minimalnego obrzęku)</u>: 13,9 (SD: 12,3; zakres: 1,5-45,2) godziny W przypadku wszystkich pacjentów doświadczających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego brzucha stwierdzono wyraźne oraz bardzo szybkie działanie

Referencja	Wyniki i wnioski
	ikatybantu niezależnie od formy i dawki leku. Przeanalizowano również dane historyczne dotyczące dużej liczby ataków w tej samej lokalizacji co ataki analizowane w badaniu, w którym dostępne były obecne ataki od wszystkich pacjentów. Dziesięciu z 15 pacjentów miało więcej niż 100 Napady HAE przed leczeniem. W przeciwieństwie do krótkiego średniego (SD) czasu do ustąpienia objawów u wszystkich leczonych ikatybantem pacjentów 1,16 godziny (0,95 godziny), nieleczone ataki u tych pacjentów (dane historyczne) cechowały się długą średnią (SD) czasu do ustąpienia objawów 42,01 godziny (14.1.2020) godziny). Tak więc leczenie ikatybantem doprowadziło do 97% redukcji czasu do rozpoczęcia ulgi w zakresie objawów ataku. 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 skórny oraz brzuszny napadem obrzęku doszło do wystąpienia nowego napadu obrzęku skórno po 20 godzinach po przyjęciu ikatybantu, u 1 pacjenta po 27 godzinach po przyjęciu ikatybantu doszło do wystąpienia powtórnego napadu obrzęku lewej stopy. 5 ataków skutecznie leczono lekami ratunkowymi, 1000 U (3 ataki) lub 500 U (2 ataki) Berinertem. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA u wszystkich pacjentów, u których zastosowano ikatybant w formie iniekcji podskórnej odnotowano wystąpienie reakcji w miejscu podania takich, jak: swędzenie, pokrzywka, zaczerwienienie oraz łagodny piekący ból. Ból utrzymywał się do kilku minut, swędzenie oraz pokrzywka do kilku godzin, natomiast zaczerwienienie zniknęło w ciągu 24 godzin po iniekcji. Wszystkie wymienione reakcje niepożądane ustępowały samoistnie, bez konieczności zastosowania dodatkowej terapii. U żadnego pacjenta nie stwierdzono zdarzeń niepożądanych w stopniu ciężkości sugerującym konieczność przerwania terapii ikatybantem. U 1 pacjenta wystąpił ból głowy w umiarkowanym stopniu ciężkości po ponad 4 godzinach po przyjęciu ikatybantu w formie wlewu dożylnego. Nie stwierdzono innych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem ikatybantu czy podrażnień skóry w grupie pacjentów przyjmujących lek w formie wlewu dożylnego. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono również wzrostu ciśnienia tętniczego krwi.
Wnioski	Wykazano skuteczność ikatybantu w leczeniu ostrych ataków HAE. 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.
Maurer i wsp. 2013/2014 [86]-[87]	Dane pochodzące z Icatibant Outcome Survey (IOS) W referencji [86] przedstawiono dane dotyczące wpływu czasu od podania ikatybantu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku. Z kolei w referencji [87] zestawiono dane dotyczące ataków z badania klinicznego FAST-3 i danymi z rzeczywistej praktyki klinicznej. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA [86] W momencie analizy dane od 310 pacjentów z HAE typu I lub II zostały udokumentowane w bazie danych IOS; kompletne dane dostępne były dla 426 ataków u 136 pacjentów (wykorzystane w analizach). Spośród tych 426 ataków 233 były leczone samodzielnym podaniem ikatybantu a 174 ataki były leczone przez pracowników służby zdrowia (dane o tym, kto podawał ikatybant dla 19 ataków). <u>Czas trwania objawów ataku (godziny), w zależności w jakim czasie po rozpoczęciu objawów podano ikatybant [średnia]:</u> <1 godziny: 6,1 vs ≥1 godziny: 16,8 (p<0,001) <2 godziny: 7,2 vs ≥2 godziny: 20,2 (p<0,001) < 5 godzin: 8,0 vs ≥5 godzin: 23,5 godzin (p<0,001) <u>Czas trwania objawów ataku (godziny), w zależności w jakim czasie po rozpoczęciu objawów podano ikatybant [mediana]:</u>

Referencja	Wyniki i wnioski
	<1 godziny: 2,0 vs ≥1 godziny: 14,0 (p<0,001) <2 godziny: 0,5 vs ≥2 godziny: 16,0 (p<0,001) < 5 godzin: 3,5 vs ≥5 godzin: 17,8 godzin (p<0,001). Istotnie statystycznie krótszy czas trwania objawów ataku w przypadku wcześniejszego podania ikatybantu był również widoczny w analizie w podgrupach wyodrębnionych ze względu na lokalizację obrzęku (skórny, brzuszny) czy jego nasilenia (łagodnego do umiarkowanego, poważnego). <u>Czas do ustąpienia objawów ataku (godziny) w zależności w jakim czasie po rozpoczęciu objawów podano ikatybant [średnia]:</u> <1 godziny: 5,8 vs ≥1 godziny: 8,8 (p<0,05) <2 godziny: 6,5 vs ≥2 godziny: 9,1 (p>0,05) < 5 godzin: 7,0 vs ≥5 godzin: 9,1 godzin (p>0,05) <u>Czas do ustąpienia objawów ataku (godziny) w zależności w jakim czasie po rozpoczęciu objawów podano ikatybant [mediana]:</u> <1 godziny: 1,7 vs ≥1 godziny: 3,0 (p<0,033) Odsetek ataków leczonych w ciągu 1 godziny po wystąpieniu objawów początek był dwukrotnie wyższy w przypadku samodzielnego podawania ikatybantu w porównaniu z podaniem przez pracowników służby zdrowia (44% ataków w porównaniu z 22% ataki, odpowiednio; p = 0,001). Większość ataków w których pacjenci podawali sobie samodzielnie lek (>60%) leczono w ciągu pierwszych 2 godzin, w porównaniu z mniej niż połową ataków u osób którym ikatybant podawał personel medyczny (44%; p = 0,016). SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA [87] Uwzględniono jedynie ataki niekrtaniowe. Ogółem analiza ta obejmowała 102 pacjentów (376 ataków), którzy samodzielnie podawali lek lub byli leczeni przez personel medyczny w ramach IOS (łącznie dane dla pacjentów stosujących ikatybant samodzielnie i przy pomocy personelu medycznego) i 43 pacjentów (43 ataki), którzy byli leczeni przez personel medyczny w kontrolowanej fazie FAST-3. Dane od 49 pacjentów (72 ataki) z IOS i 43 pacjentów (43 ataki) z fazy kontrolowanej FAST-3 zostały uwzględnione w analizie danych dotyczących podawania ikatybantu przez personel medyczny w fazie RCT z IOS. Definicje niektórych punktów końcowych różniły się pomiędzy stosowanymi w badaniu FAST-3 a IOS: - Czas do całkowitego ustąpienia objawów (czas od wstrzyknięcia do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów) vs prawie całkowite złagodzenie objawów (<10 mm na VAS dla co najmniej 3 kolejnych pomiarów dla wszystkich objawów); - Całkowity czas trwania ataku (od początku ataku do całkowitego ustąpienia objawów) vs czas trwania ataku (początek ataku do prawie całkowitego ustąpienia objawów) <u>Czas od rozpoczęcia objawów ataku do rozpoczęcia leczenia; średnia (SD) [godziny]:</u> IOS (podanie ikatybantu przez personel): N=49; 2,7 (2,8) vs badanie FAST-3 (podanie ikatybantu przez personel): N=43; 7,1 (3,2) <u>Czas od rozpoczęcia objawów ataku do rozpoczęcia leczenia; mediana (IQR) [godziny]:</u> IOS (podanie ikatybantu przez personel): N=49; 2,0 (0,5; 3,8) vs badanie FAST-3 (podanie ikatybantu przez personel): N=43; 6,5 (4,3; 9,8) <u>Czas od rozpoczęcia objawów ataku do ustąpienia objawów; średnia (SD) [godziny]:</u> IOS (podanie ikatybantu przez personel): N=44; 7,9 (10,7) vs badanie FAST-3 (podanie ikatybantu przez personel): N=43; 28,3 (30,2) <u>Czas od rozpoczęcia objawów ataku do ustąpienia objawów; mediana (IQR) [godziny]:</u> IOS (podanie ikatybantu przez personel): N=44; 3,5 (1,0; 8,6) vs badanie FAST-3 (podanie ikatybantu przez personel): N=43; 8,0 (2,5; 50,1) <u>Czas trwania ataku; średnia (SD) [godziny]:</u> IOS (podanie ikatybantu przez personel): N=44; 10,8 (11,5) vs badanie FAST-3 (podanie ikatybantu przez personel): N=43; 35,4 (30,5) <u>Czas trwania ataku; mediana (IQR) [godziny]:</u>

Referencja	Wyniki i wnioski
	IOS (podanie ikatybantu przez personel): N=44; 7,3 (2,8; 12,7) vs badanie FAST-3 (podanie ikatybantu przez personel): N=43; 16,9 (10,6; 58,8) <u>W przypadku uwzględnienia wyników z IOS łącznie dla pacjentów stosujących ikatybant samodzielnie i u których lek był podawany przez personel medyczny, mediana czasu do ustąpienia objawów i czasu trwania napadu wynosiła odpowiednio 4,4 i 7,8 godziny.</u> PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie oceniano
Wnioski	Zastosowanie ikatybantu zwłaszcza w ciągu pierwszej godziny od ataku istotnie skraca czas trwania ataku i czas do ustąpienia objawów ataku.
Aberer i wsp. 2014 [88]	W badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci przeszkoleni w samodzielnym podawaniu podskórnym 30 mg ikatybantu w celu leczenia następnego ataku HAE. Pięciu pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali ikatybantu, było leczonych przez pracowników służby zdrowia przed samodzielnym podaniem leku. W sumie do badania włączono 151 pacjentów; 104 miało atak wymagający w trakcie badania, a 97 pacjentów (19 wcześniej nieleczonych) zostało włączonych do kohorty przeszkolonej do samodzielnego podawania. Łącznie 97 pacjentów samodzielnie podawało sobie ikatybant, a 22 otrzymywało lek podany przez personel medyczny (19 pacjentów, którzy wcześniej nie stosowali ikatybantu w momencie włączenia do badania, otrzymało zarówno leczenie prowadzone przez pracowników służby zdrowia jak i samodzielnie). SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA <u>Mediana czasu do rozpoczęcia poprawy objawów obrzęku w fazie samodzielnego podawania [godziny]: 3,8 i 2,0 (w ocenie VAS-3 i VAS dla pierwotnego miejsca obrzęku).</u> <u>Mediana czasu do rozpoczęcia poprawy objawów obrzęku w fazie „naive”: 2,0 i 2,0 (w ocenie VAS-3 i VAS dla pierwotnego miejsca obrzęku).</u> <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] <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] <u>Nawrót lub nasilenie objawów HAE należało do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych: „faza naive” N=6 (27,3%), faza samo iniekcji N=22 (22,7%).</u> <u>Zastosowanie leczenia ratunkowego: ogółem 6 (33,3%); „faza naive” N=2 (33,3%), faza samo iniekcji N=13 (59,1%).</u> Ogółem 98 (91,8%) pacjentów zastosowało pojedynczą dawkę ikatybantu w przypadku samodzielnego podawania; 8,2% chorych wymagało podania dodatkowej dawki leku. W fazie naiwnej („naive”) 2 (9,1%) chorych wymagało podania dodatkowej dawki ikatybantu. <u>Satysfakcja z leczenia oceniana w kwestionariuszu TSQM (ang. Treatment satisfaction questionnaire – składający się z 14 pytań w czterech domenach: skuteczność, działania niepożądane, wygoda i ogólnowiatowa satysfakcja. Wyniki domeny wahały się od 0 do 100, wyższy wynik wskazywał wyższą satysfakcję).</u> Większość pacjentów była zadowolona z wyników samodzielnego podawania ikatybantu, wygody i łatwości stosowania. Wyniki TSQM były zasadniczo zgodne z wynikami kwestionariusz satysfakcji z leczenia wskazującymi na wysoki stopień satysfakcji dla wszystkich czterech domen. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA <u>Pacjenci z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym w przypadku samodzielnego podania leku: 33 (34,0%);</u> <u>Pacjenci z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym w przypadku podania leku przez personel medyczny: 11 (50%).</u> Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych charakteryzowało łagodne lub umiarkowane nasilenie. <u>Poważne zdarzenia niepożądane: 8 pacjentów.</u> Nie odpotowano: - ciężkich zdarzeń niepożądanych; - zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii; - klinicznie istotnych zmian w parametrach życiowych czy badaniach fizykalnych.

Referencja	Wyniki i wnioski
	Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: - pogorszenie lub nawrót objawów obrzęku: 6(27,2%) pacjentów w fazie naiwnej i 22 (22,6%) chorych w fazie samodzielnego podawania. Żaden pacjent nie wymagał hospitalizacji. 7 pacjentom podano kolejną (drugą) dawkę ikatybantu; podanie trzeciej dawki nie było konieczne. Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem wystąpiły u 7 (7,2%) w przypadku samodzielnego podania ikatybantu i u 2 (9,1%) pacjentów po podaniu leku przez personel medyczny. Reakcje w miejscu podania rapotowano u 94/97 (96,9%) w czasie samodzielnego podawania leku. 6 godzin po podaniu leku reakcje w miejscu podania były nieobecne lub cechowały się łagodnym nasileniem u 87/90 (96,7%) chorych. U 17 (17,5%) pacjentów reakcje w miejscu podania były poważne, ale nie wymagające interwencji.
Wnioski	Pacjenci po odpowiednim przeszkoleniu byli w stanie rozpoznać i podjąć decyzję kiedy należy podać ikatybant w przypadku ataku HAE.
Boccon-Gibod i wsp. 2012 [89]	W sumie 45 pacjentów (19 HAE typu I, jeden HAE typu II, 25 HAE typu III) przeszło szkolenie z samodzielnego podawania. Po szkoleniu, 19 pacjentów (9 HAE typu I, 10 HAE typu III) doświadczyło od jednego do 20 ostrych ataków HAE leczonych ikatybanem. Piętnastu pacjentów (siedmiu HAE typu I, 8 HAE typu III) wybrał samodzielne podawanie ikatybantu (w domu, w pracy lub w innym miejscu) do leczenia 55 ostrych ataków. Z uwagi na cel niniejszej analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie dane dla HAE tyui I i II (HAE typu III nie stanowi rozpatrywanej populacji pacjentów). SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA <u>Czas od wystąpienia ataku do podania ikatybantu poprzez samo iniekcję (mediana; godziny):</u> 2 [5 min; 72] (dla wszystkich ataków) <u>Czas do pierwszej poprawy objawów ataku obrzęku (mediana; minuty):</u> HAE typ 1: N=21; 15 [5; 120] <u>Czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku (mediana, godziny):</u> HAE typ 1: N=11; 5 [15 min; 48] <u>Konieczność zastosowania leczenia ratunkowego:</u> 78% chorych na HAE typ I wymagało zastosowania 1 dawki leku. W jednego pacjenta z HAE typu I konieczne było podanie dodatkowej dawki ikatybantu. Jakość życia: Większość pacjentów (89,4%) przyznała, że noszenie strzykawki z ikatybanem dodało im większej pewności siebie w radzeniu sobie z ich stanem w porównaniu z odczuciami przed przeszkoleniem do samodzielnego podawania. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA (dla wszystkich pacjentów) Jedynym obserwowanym działaniem niepożądanym były reakcje w miejscu podania (tzn: rumień, obrzęk, swędzenie) – N=14.
Wnioski	Zastosowanie samodzielnego podania przyczynia się do poprawy leczenia pacjentów chorych na HAE, dając im większe poczucie bezpieczeństwa. Wyniki tego badania są o tyle ważne, iż możliwość podania leku w domu bez konieczności hospitalizacji w znacznym stopniu wpływa na jakość życia pacjentów cierpiących z powodu powtarzających się obrzęków naczynioruchowych.
Campos i wsp. 2014 [90]	Ogółem leczono 20 pacjentów (24 ataki). Większość objawów związana była z obrzękiem skóry (22/24), bólem brzucha (16/24) czy zwięzieniem górnych dróg oddechowych (12/24). 18 ataków sklasyfikowano jako poważne a pozostałe jako umiarkowane. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA <u>Czas (godziny) od wystąpienia objawów ataku do podania ikatybentu:</u>

Referencja	Wyniki i wnioski		
	Średnia: 6,3 (mediana: 6 godzin, zakres: 2-12). <u>Czas (minuty) do rozpoczęcia ustępowania 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%). <u>Czas (godziny) do całkowitego ustąpienia objawów ataku (zakres)</u>: 4,3–33,4. Żaden pacjent nie wymagał podania dodatkowej dawki ikatybantu, ale u dwóch nastąpił nawrót w ciągu 24 godzin niewymagający leczenia. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Większość zgłaszanych zdarzeń/działań niepożądanych charakteryzowało łagodne lub umiarkowane nasilenie. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych zaliczono reakcje w miejscu podania (zaczerwienie N=15/24 ataki, 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.		
Krause i wsp. 2010 [91]	Sytuacja A – pacjentka w wieku 53 lat SYTUACJA A - I zdiagnozowany ostry napad obrzęku naczynioruchowego typu II brzucha SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA 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 naczynioruchowego brzucha nastąpiło w ciągu 12 godzin po przyjęciu ikatybantu. Na wizycie kontrolnej następnego dnia nie stwierdzono obecności żadnych objawów rozległego obrzęku naczynioruchowego. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA U pacjentki nie stwierdzono żadnych zdarzeń niepożądanych z wyjątkiem łagodnego zaczerwienienia w miejscu iniekcji, które ustąpiło samoistnie w krótkim okresie czasu. II zdiagnozowany ostry napad obrzęku naczynioruchowego typu II szyi, brody i ust SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Całkowite ustąpienie objawów ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego szyi, brody i ust nastąpiło w ciągu 2 godzin po przyjęciu ikatybantu. SYTUACJA B – 5 pacjentów w wieku 23-64 lata SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Czas od podania ikatybantu do wystąpienia pierwszej poprawy symptomów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego: 10–120 minut (mediana: 30 minut). Czas od podania ikatybantu do wystąpienia istotnej statystycznie poprawy symptomów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego: 0,5–18 godzin (mediana: 1 godzina). PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 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.		
WNIOSKI	Zarówno w sytuacji A jak i B ikatybant okazał się lekiem skutecznym oraz bezpiecznym w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego bez względu na jego lokalizację.		
Maurer i wsp., 2019 [92]	Tabela 148. Zestawienie zastosowania ikatybantu przez pacjentów leczonych w centrach niemieckich i pozostałych ośrodkach europejskich.		
	Parametr	Ośrodki niemieckie (n=93)	Ośrodki europejskie (n=592)

Referencja	Wyniki i wnioski		
	Liczba pacjentów leczonych ikatybantem, n	63	449
	Liczba ataków leczonych ikatybantem w przeliczeniu na pacjenta	Średnia (SD)	8,7 (12,4)
		Mediana (IQR)	4,0 (1,0-10,0)
	SKUTECZNOŚĆ Odsetek poważnych/ bardzo poważnych ataków (pacjenci z ośrodków niemieckich vs z ośrodków europejskich) [%]: odpowiednio 38,7% vs. 57,5%; $p < 0,001$. Odsetek napadów leczonych pojedynczym wstrzyknięciem ikatybantu (pacjenci z ośrodków niemieckich vs z ośrodków europejskich) [%]: 97,1% vs 91,6%; $p = 0,0003$. Odsetek napadów wymagających stosowania leczenia ratunkowego (pacjenci z ośrodków niemieckich vs z ośrodków europejskich) [%]: 24% vs 1502%, $p = 0,138$. Mediana [IQR] czasu do podania leku (pacjenci z ośrodków niemieckich vs z ośrodków europejskich) [godziny]: 0,0 vs 1,5 godz., $p < 0,0001$; Mediana [IQR] czasu do całkowitego ustąpienia objawów ataku (pacjenci z ośrodków niemieckich vs z ośrodków europejskich) [godziny]: 3,0 vs 7,0 godz., $p < 0,0001$; Mediana [IQR] czasu trwania ataku (pacjenci z ośrodków niemieckich vs z ośrodków europejskich) [godziny]: 4,3 vs 10,5 godz.; $p < 0,0001$ PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie analizowano profilu bezpieczeństwa		
Wnioski	Uzyskane wyniki sugerują, iż ikatybant stanowi skuteczną terapię ataków HAE, przy czym w przeważającej części wystarczające jest podanie pojedynczej dawki leku.		
Zanichelli i wsp., 2017 [93]	Ikatybant zastosowany został do leczenia 3025 ataków występujących u 557 pacjentów SKUTECZNOŚĆ Nie analizowano skuteczności PROFIL BEZPIECZEŃSTWA <u>Zdarzenia niepożądane ogółem:</u> większość pacjentów nie zgłosiła żadnych zdarzeń niepożądanych ($n = 438$, 78,6%); pozostałe 119 (21,4%) zgłosiło 341 zdarzenia; najczęściej (u >5% chorych) zgłaszanymi zdarzeniami były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (19,6%), zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania (13,8%), infekcje i zakażenia (11,1%), zaburzenia rytmu serca oraz nieprawidłowości w obrębie klatki piersiowej i śródpiersia (8,8%), schorzenia układu kostnego i tkanki łącznej (6,5%) oraz zaburzenia dotyczące skóry i tkanki podskórnej (6,5%). <u>Zdarzenia niepożądane związane z ikatybantem:</u> łącznie 17 pacjentów (3,1%) zgłosiło 43 zdarzenia, które uznano za związane z leczeniem; spośród nich 19 zdarzeń (44,2%) u 5 pacjentów uznano za możliwe związane, a 24 zdarzenia (55,8%) u 12 pacjentów za prawdopodobnie związane ze stosowaniem ikatybantu; do najczęściej obserwowanych zdarzeń należały zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania (53,5%), zaburzenia przewodu pokarmowego (11,6%), nieprawidłowości odnotowywane w badaniach (spadek masy ciała lub ciśnienia tętniczego o 11,6%), zaburzenia naczyniowe (przekrwienie, 9,3%) i dotyczące układu nerwowego (7,0%). <u>Ciężkie zdarzenia niepożądane:</u> ogółem 59 pacjentów (10,6%) zgłosiło 143 ciężkich zdarzeń niepożądanych, przy czym do najczęściej zgłaszanych należały zaburzenia przewodu pokarmowego (28%), zaburzenia w obrębie klatki piersiowej i śródpiersia (12,6%), nowotwory (łagodne, złośliwe lub nieokreślone, 8,4%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (7,7%) oraz infekcje i zakażenia (7,7%); 3 ciężkie zdarzenia niepożądane (nieskuteczność leku, zapalenie żołądka, refluksowe zapalenie przełyku) odnotowane u 2 pacjentów uznano za możliwe lub prawdopodobnie związane z ikatybantem. <u>Zdarzenia niepożądane obserwowane u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi:</u> choroby sercowo-naczyniowe zgłoszono u 95 pacjentów (nadciśnienie $n = 80$, przemijający napad niedokrwienności lub udar $n = 5$, dusznica bolesna $n = 4$ i choroba niedokrwienności serca $n = 3$); w okresie obserwacji pojawiły się dodatkowo następujące choroby sercowo-naczyniowe: nadciśnienie ($n = 5$), dusznica bolesna ($n = 1$), choroba niedokrwienności serca ($n = 1$) i przemijający napad niedokrwienności lub udar ($n = 1$) oraz nadciśnienie odnotowane u 3 chorych, w przypadku których początkowo brak było danych dotyczących chorób sercowo-naczyniowych; w sumie 22 (23,2%) pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi zgłosiło 49 zdarzeń niepożądanych, najczęściej były to zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (8 zdarzeń, 16,3%), zaburzenia w obrębie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (7 zdarzeń, 14,3%) i zaburzenia przewodu pokarmowego (5 zdarzeń, 10,2%); 13 zdarzeń u 3 pacjentów uznano za możliwe lub prawdopodobnie związane z ikatybantem, przy czym większość należała do zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (8 zdarzeń, 61,5%).		
Wnioski	Ikatybant charakteryzował się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Nie odnotowano także dodatkowych, nieoczekiwanych zdarzeń dotyczących		

Referencja	Wyniki i wnioski
Fernandez de Rojas i wsp., 2015 [95]	profilu bezpieczeństwa stosowania omawianej substancji. Ikatybant został użyty w 652 atakach u 170 pacjentów. x SKUTECZNOŚĆ <u>Odsetek ataków leczonych przez podanie ikatybantu przez pracownika służby zdrowia vs samodzielnie:</u> 198/ 652 ataków (31,5%) vs 431/652 ataki (68,5%); dodatkowo odnotowano, iż częstość samodzielnego podawania ikatybantu zwiększała się z czasem: 89,7% - w 2012 roku, w porównaniu z 40,3% w roku 2009, oraz w kolejnych atakach (atak 2. vs atak 10.: 63,5% vs 87,5%). <u>Odsetek ataków ustępujących po 1 dawce ikatybantu (podanie samodzielne vs podanie przez pracownika służby zdrowia):</u> 87,2% vs 91,9%. <u>Odsetek ataków wymagających podania 2./3. dawki ikatybantu (podanie samodzielne vs podanie przez pracownika służby zdrowia):</u> 12,8% vs 8,1%, (p = 0,084). Brak było statystycznie istotnych różnic w stosowaniu leków ratunkowych między podaniem leku przez pracownika służby zdrowia i podanie samodzielnym (odpowiednio 23,7 i 23,9%). <u>Ataki według ciężkości:</u> 2/3 ataków oceniono jako umiarkowane, ciężkie lub bardzo ciężkie (odsetki podobne w grupie stosującej ikatybant samodzielnie i poprzez podanie przez pracownika służby zdrowia). <u>Czas od rozpoczęcia ataku do podania ikatybantu (podanie samodzielne vs podanie przez pracownika służby zdrowia) [godziny]:</u> mediana 1,5 (IQR 0,5–5,0) vs 2,4 (IQR 1,0–8,2); p = 0,016. <u>Odsetek podania leku w ciągu 1 godziny (podanie samodzielne vs podanie przez pracownika służby zdrowia):</u> 37,8 vs 20,2%; p = 0,002, przy czym analogiczne różnice odnotowane zostały w zakresie podania w ciągu 2 i 5 godzin (p ≤ 0,07). <u>Czas do ustąpienia objawów ataku (podanie samodzielne vs podanie przez pracownika służby zdrowia [godziny]:</u> mediana 3,4 (IQR 1,0–9,5) vs 3,5 (IQR 1,0–9,0); wcześniejsze leczenie było istotnie związane z krótszym czasem do ustąpienia objawów (p < 0,05), niezależnie od sposobu podania. <u>Czas trwania ataku podanie samodzielne vs podanie przez pracownika służby zdrowia [godziny]:</u> mediana 7,4, (IQR 2,8–16,0) vs 8,5 (IQR 3,5–23,0); p = 0,147; wcześniejsze podanie leku wiązało się dodatkowo z krótszym czasem jego trwania (3,0 godziny dla podania leku < 2 godziny od rozpoczęcia ataku vs. 14 godzin w przypadku podania leku ≥ 2 godziny po wystąpieniu objawów; p < 0,0001), dodatkowo podobne wyniki obserwowano dla napadów leczonych < 1 godziny w porównaniu z ≥ 1 godziny i < 5 godzin w porównaniu z ≥ 5 godzin po wystąpieniu objawów (p < 0,0001 dla obu). PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Ogółem 21/170 (12,4%) pacjentów zgłosiło 38 zdarzeń niepożądanych. 14 zdarzeń (odnotowanych u 4 chorych) uznane zostało za możliwe lub prawdopodobnie związane z ikatybantem: 6 przypadków rumienia w miejscu wstrzyknięcia u 1 pacjenta i pojedyncze przypadki dyskomfortu w klatce piersiowej, nieskuteczność leku, uczucie gorąca, zapalenie żołądka, niedociśnienie, ból głowy, objawy depresyjne oraz 1 wydarzenie nieklasyfikowane. 13 pacjentów doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych: ciąża (n=3), pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane były zdarzeniami indywidualnymi. Jedno zdarzenie nieporadne zostało uznane za potencjalnie związane z leczeniem (zapalenie błony śluzowej żołądka skutkujące przyjęciem do szpitala). Brak było zdarzeń niepożądanych sercowo-naczyniowych lub mózgowo-naczyniowych.
	Wnioski Pacjenci z powodzeniem samodzielnie podawali ikatybant w celu leczenia szerokiej gamy ataków HAE. Substancja ta była ogólnie dobrze tolerowana i skuteczna przy samodzielnej administracji. Samodzielne podawanie ikatybantu umożliwiało optymalizację opieki nad pacjentem.
Caballero i wsp., 2018 [96]	Łącznie leczono 2697 napadów u 342 pacjentów (3,5, 44,7, 34,8 i 17,0% pacjentów z niedowagą, prawidłowym BMI, z nadwagą i otyłością). SKUTECZNOŚĆ <u>Odsetek napadów HAE, których objawy ustąpiły po podaniu 1 zastrzyku ikatybantu:</u> 88,3, 83,8, 83,2 i 71,9% napadów, odpowiednio u chorych z niedowagą, BMI w normie, z nadwagą i z otyłością (odpowiednio: 88,3, 84,6, 83,2 i 82,0% po odrzuceniu z analizy 2 chorych z wysokim odsetkiem ponownych podań leku ratunkowego). Wysoki odsetek ponownych wstrzyknięć i stosowania dodatkowych leków doraźnych odnotowano u 2 pacjentów (1 z prawidłową masą ciała i 1 z otyłością). <u>Częstość ratunkowego podania osocznopochodnego C1-INH jako dodatkowego leku ratunkowego:</u> 8,7, 7,7, 10,9 i 21,3% (8,7, 7,9, 10,9 i 12,0% po odrzuceniu z analizy 2

Referencja	Wyniki i wnioski
	chorych z wysokim odsetkiem ponownych podań leku ratunkowego, $p = 0,0232$) ataków u pacjentów z niedowagą, BMI w normie, z nadwagą i otyłością ($p < 0,0001$), przy czym w większości napadów leczonych C1-INH lek ten podany został po niepowodzeniu leczenia pojedynczą dawką ikatybantu. Brak było różnic między grupami BMI w zakresie czasu do podania leczenia ($p = 0,468$). W analizie parami wykazano jednak, iż czas do podania leku był relatywnie krótszy dla pacjentów z nadwagą w porównaniu do chorych o prawidłowym BMI ($p = 0,007$). Odnotowano, iż czas trwania ataku oraz czas do ustąpienia objawów napadu był istotnie krótszy u chorych z nadmierną masą ciała w porównaniu do osób o prawidłowej wartości BMI ($p < 0,001$ dla obu wyników); czas do ustąpienia objawów ataku był z kolei istotnie wydłużony w przypadku pacjentów z nadwagą i otyłością, jeśli do podania leku doszło ≥ 1 lub ≥ 2 godz. po wystąpieniu ataku, w porównaniu z szybszą administracją leku; wzorzec ten nie wystąpił jednak u chorych z prawidłową masą ciała. <u>W wieloczynnikowej analizie regresji wykazano, iż:</u> pacjenci o BMI ≥ 25 kg/m² byli bardziej skłonni do leczenia ataków w ciągu 1 godziny, w porównaniu do chorych z BMI < 25 kg/m² ($p < 0,0295$); pacjenci z dużą częstotliwością ataków również byli bardziej skłonni do wczesnego leczenia ataków, przy czym w analizie jednoczynnikowej wykazano, iż istotny wpływ miał również kraj pochodzenia ($p < 0,0001$), co nie zostało potwierdzone w przypadku analizy wieloczynnikowej; na krótszy czas do ustąpienia objawów ataku wpływały również prawdopodobnie: wyższe BMI, dodatkowe leczenia ratunkowe C1-INH i ataki obejmujące skórę. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Brak było różnicy w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów z niedowagą, prawidłową masą ciała, nadwagą i otyłością. Do najczęściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych należały: reakcje w miejscu wstrzyknięcia takie jak ból (1 przypadek u 1 pacjenta z nadwagą) i rumień w miejscu wstrzyknięcia (6 przypadków u 1 pacjenta z nadwagą i 1 przypadek u 1 pacjenta z prawidłowym BMI). Brak było różnic między grupami BMI w odniesieniu do częstości naczyniowych zdarzeń niepożądanych. 2 pacjentów z nadwagą zgłosiło łącznie 3 ciężkie zdarzenia niepożądane związane z ikatybantem (zapalenie błony śluzowej żołądka i refluksowe zapalenie przełyku u 1 pacjenta i obrzęk naczynioruchowy u drugiego z chorych).
Wnioski	Ogólnie ikatybant okazał się stosunkowo skuteczny w leczeniu napadów HAE u pacjentów we wszystkich grupach BMI.
Aberer i wsp., 2017 [97]	Ikatybant wykorzystano do leczenia 3 228 ataków u 448 pacjentów. Spośród 3228 wszystkich zarejestrowanych ataków leczonych ikatybantem 973 (30,1%) ataki wystąpiły u 171 pacjentów podczas przyjmujących profilaktykę długoterminową (38,2% z łącznej liczby 448 pacjentów ujętych w analizie). 2255 (69,9%) ataków wystąpiło u 323 pacjentów (72,1%) którzy nigdy nie przyjmowali profilaktyki długoterminowej ($n = 277$), lub nie stosowali jej w momencie wystąpienia ataku ($n = 46$). Ikatybant był podawany samodzielnie w 76,4% ataków przełomowych oraz w 77,4% ataków występujących u chorych, którzy nie przyjmowali profilaktyki długoterminowej. SKUTECZNOŚĆ C1-INH jako dodatkowy lek ratunkowy zastosowano w 95 (9,8%) atakach przełomowych oraz w 221 (9,8%) atakach odnotowanych u chorych nieprzyjmujących profilaktyki długoterminowej. Współczynnik przełomowych ataków leczonych ikatybantem był podobny niezależnie od rodzaju profilaktyki (odnotowano 1,5, 1,6 i 2,3 ataków/ rok u pacjentów stosujących, odpowiednio, androgeny, kwas traneksamowy i C1-INH oraz 2,0 ataków/ rok u pacjentów, którzy nigdy nie otrzymywali profilaktyki długoterminowej. Brak było statystycznie istotnych różnic w zakresie nasilenia napadów HAE u pacjentów, którzy stosowali androgeny, C1-INH, lub kwas traneksamowy w porównaniu z atakami u pacjentów, którzy nigdy nie otrzymywali profilaktyki długoterminowej. 803/973 (82,5%) ataków przełomowych i 1868/2255 (82,8%) ataków u chorych nieprzyjmujących profilaktyki długoterminowej ustępowało po podaniu pojedynczej dawki ikatybantu i bez użycia C1-INH jako dodatkowego leku ratunkowego. Wielokrotne wstrzyknięcia ikatybantu zastosowano w 93 (9,6%) atakach przełomowych i w 189 (8,4%) ataków, które wystąpiły u chorych nieprzyjmujących profilaktyki długoterminowej. Pacjenci zgłaszali również stosowanie innych leków dodatkowo do ikatybantu, najczęściej androgenów, środków przeciwbólowych i antyfibrinolitików (odpowiednio w 3,5, 2,4 i 2,8% ataków przełomowych i 1,0, 1,6 i 1,2% ataków u chorych nieprzyjmujących profilaktyki długoterminowej). <u>Czas do ustąpienia objawów ataku [godziny]:</u> profilaktyka długoterminowa mediana (IQR): 4,5 (2,0-12,0), $p=0,869^*$; androgeny mediana (IQR): 5,0 (2,0-11,5), $p=0,642^*$; kwas traneksamowy mediana (IQR): 7,0 (2,0-20,5), $p=0,317^*$; C1-INH mediana (IQR): 3,0 (2,4-4,0), $p=0,103^*$; inne, mediana (IQR): 4,0 (2,0-24,5), $p=0,565^*$; brak profilaktyki długoterminowej mediana (IQR): 6,0 (2,0-14,6). <u>Czas do podania ikatybantu [godziny]:</u> profilaktyka długoterminowa mediana (IQR): 1,5 (0,5-4,0), $p=0,090^*$; androgeny mediana (IQR): 1,3 (0,5-4,0), $p=0,095^*$; kwas traneksamowy mediana (IQR): 2,0 (0,5-5,9), $p=0,745^*$; C1-INH mediana (IQR): 1,5 (0,1-2,1), $p=0,681^*$; inne, mediana (IQR): 0,8 (0,5-2,0), $p=0,029^*$; brak profilaktyki długoterminowej mediana (IQR): 1,0 (0,3-4,0).

Referencja	Wyniki i wnioski
	<u>Czas trwania ataku [godziny]</u>: profilaktyka długoterminowa mediana (IQR): 8,0 (4,0-17,0), $p=0,543^*$; androgeny mediana (IQR): 8,0 (3,5-17,0), $p=0,984^*$; kwas traneksamowy mediana (IQR): 11,6 (6,0-25,3), $p=0,016^*$; C1-INH mediana (IQR): 4,0 (3,1-5,8), $p=0,041^*$; inne, mediana (IQR): 7,0 (3,1-5,8), $p=0,741^*$; brak profilaktyki długoterminowej mediana (IQR): 9,0 (3,8-20,0). PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie analizowano profilu bezpieczeństwa
Wnioski	Uzyskane wyniki sugerują, iż ikatybant stanowi skuteczną metodę leczenia ataków HAE.
Longhurst i wsp., 2015 [98]	Łącznie ikatybant podano w celu leczenia 652 ataków u 170 pacjentów. SKUTECZNOŚĆ C1-INH jako dodatkowy lek ratunkowy zastosowano w 9,1% napadów (53/581) leczonych 1 wstrzyknięciem i 32,4% napadów (23/71) leczonych więcej >1 wstrzyknięciem ikatybantu ($p<0,001$ dla stosowania C1-INH po jednym wstrzyknięciu w porównaniu z >1). Po wykluczeniu dwóch wartości odstających z analizy, lek ratunkowy C1-INH zastosowano w 5,4% napadów (29/534) leczonych 1 wstrzyknięciem i 3,1% napadów (1/32) leczonych >1 niż jednym wstrzyknięciem ikatybantu ($p=0,572$ do stosowania C1-INH po 1 wstrzyknięciu w porównaniu z >1 wstrzyknięciem ikatybantu). W przypadku większości ataków (89,1% [581/652]) zastosowano pojedynczy zastrzyk ikatybantu; w przypadku 10,3% ataków (67/652) zastosowano 2 zastrzyki; a dla 0,6% ataków (4/652) zastosowano 3 zastrzyki. Gdy z analizy wykluczono dwie wartości odstające, do wyleczenia 94,3% ataków (534/566) użyto 1 wstrzyknięcia, 5,5% (32/566) ataków wymagało 2 wstrzyknięć, a 0,2% (1/566) - 3 wstrzyknięć. <u>Mediana czasu do pierwszego wstrzyknięcia ikatybantu (ogólnie) [godziny]</u>: 1,8 (IQR 0,5–5,8) w 353 napadach u 114 pacjentów; 28,6% [101/353] ataków było leczone 5 po rozpoczęciu ataku; <u>Mediana czasu do pierwszego wstrzyknięcia ikatybantu: pacjenci stosujący pojedyncze wstrzyknięcie [godziny]</u>: 2,0 [IQR, 0,5–6,5] u pacjentów stosujących pojedyncze wstrzyknięcie vs pacjenci stosujący >1 wstrzyknięcie - 1,0 (IQR, 0,5–2,3); $p=0,0337$. <u>Mediana czasu między pierwszym a drugim wstrzyknięciem ikatybantu [godziny]</u>: 11,0 (IQR, 6,5–13,0); przypadku większości napadów leczonych drugim wstrzyknięciem 2. dawkę podano ≥ 6 godzinach po 1. - 90,4% [47/52]; 5 ataków u 3 pacjentów leczono 2. wstrzyknięciem <6 godzin po pierwszym wstrzyknięciu. <u>Mediana czasu [godziny] do całkowitego ustąpienia objawów</u> niezależnie od liczby wstrzyknięć, wynosiła 3,5 (IQR, 1,0–10,0); <u>Mediana czasu [godziny] trwania ataku</u>: niezależnie od liczby wstrzyknięć - 8,0 (IQR, 3,0–17,5 godz.); 1 iniekcja: 7,0 (IQR, 2,5–17,0), 2 iniekcje: 12,0 (IQR, 8,6–19,0), 3 iniekcje: 46,5 (IQR, 26,0–67,0), $p=0,039$ dla 1 vs 2 lub 3 wstrzyknięć. <u>Czynniki związane ze zwiększonym odsetkiem ponownych wstrzyknięć ikatybantu</u>: ataki w obrębie krtani (OR: 4,34; $p=0,002$, w porównaniu z brakiem napadów krtani), ciężkie / bardzo ciężkie ataki (OR: 2,43; $p=0,021$, dla ciężkich/ bardzo ciężkich w porównaniu z łagodnymi/ umiarkowanymi) i płci męskiej (OR: 3,01; $p=0,037$, dla płci męskiej w porównaniu do żeńskiej). Jednak gdy 2 obserwacje odstające zostały wykluczone z analizy, żaden z badanych czynników nie był statystycznie skorelowany ze zwiększonym odsetkiem ponownych wstrzyknięć ikatybantu (wszystkie $p>0,05$). PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 14 zdarzeń niepożądanych zgłoszonych przez 4 pacjentów uznano za możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem ikatybantem (rumień w miejscu wstrzyknięcia, dyskomfort w klatce piersiowej, nieskuteczność leku, uczucie gorąca, zapalenie żołądka, obniżone ciśnienie krwi, ból głowy i depresja). Wystąpiło jedno ciężkie zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (zapalenie żołądka). Nie zgłoszono żadnych zgonów.
Wnioski	Większość ataków HAE ustępowała po jednym wstrzyknięciu ikatybantu. Nie było odrębnego profilu pacjentów lub ataków wymagających ponownego wstrzyknięcia, gdy wykluczono wartości odstające o zasadniczo różnych wzorcach stosowania.
Longhurst i wsp., 2016 [99]	67 napadów obrzęku naczynioruchowego w obrębie krtani leczonych było ikatybantem u 42 pacjentów z typem HAE I / II. SKUTECZNOŚĆ Środki ratunkowe lub towarzyszące leki zastosowano w 9,0% napadów [leki przeciwbólowe ($n = 1$ napad); antyfibrynolityki ($n = 2$ ataki); anksjolityki i C1-INH ($n = 1$ atak); C1-INH ($n = 1$ atak); inny lek ratunkowy ($n = 1$ atak)].

Referencja	Wyniki i wnioski
	8 napadów u 7 pacjentów leczono 2 zastrzykami ikatybantu (3 początkowo podawane samodzielnie i 5 podawanych przez pracownika służby zdrowia), przy czym 2 z nich możliwe były do włączenia do analizy, z czego czas między 1. a 2. wstrzyknięciem wynosił 3,0 i 8,0 godz., a czas od 2. iniekcji do ustąpienia objawów - 4,0 i 2,0 godz. <u>Czas od wystąpienia objawów do podania ikatybantu [godziny]</u>: mediana dla 31 ataków (IRQ): 2,0 (1,0–8,0) <u>Czas do ustąpienia objawów ataku [godziny]</u>: mediana dla 35 ataków (IQR): 6,0 (2,0–21,0) <u>Czas trwania ataku [godziny]</u>: mediana dla 25 ataków (IQR): 8,5 (4,5–19,8) 24 ataki w obrębie krtani zgłoszono jako nieleczone. Trwały one przez medianę 48 (zakres 2–120). Liczba podań ikatybantu: 1 w 58 napadach (87,9%), 2 w 8 napadach (12,1%). PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 2 zdarzenia niepożądane (trądzik i wypadanie włosów) u 2 pacjentów zostały uznane za prawdopodobnie związane z ikatybantem.
Wnioski	Ratunkowe podanie ikatybantu stanowi skuteczną metodę leczenia napadów HAE w obrębie krtani.
Longhurst i wsp., 2018 [100]	Wśród 73 pacjentów w Wielkiej Brytanii 58 (79,5%) zgłosiło co najmniej jeden atak leczony ikatybantem (łącznie 286 ataków). Wśród chorych spoza Wielkiej Brytanii zgłoszono łącznie 2553 ataków leczonych ikatybantem dla 436/579 (75,3%) pacjentów. Mediana leczonych ikatybantem ataków w przeliczeniu na pacjenta wynosiła 3,0 (niezależnie od ośrodka). SKUTECZNOŚĆ C1-INH zastosowano jako dodatkowy lek ratunkowy w 12,7% ataków (48/378 ataków u 15/57 pacjentów) w porównaniu z 9,2% ataków (304/3306 ataków w 86/436 pacjentów) u pacjentów spoza Wielkiej Brytanii. <u>Czas do ustąpienia objawów ataku [godziny]</u>: Wielka Brytania (222 ataki z pełną dokumentacją): średnia 10,5 (SD:14,1), mediana 6,0 (IQR: 1,3, 14,0); inne ośrodki (1120 ataków z pełną dokumentacją): średnia 11,8 (SD: 16,1), mediana 5,8 (IQR: 2,0, 14,1), p=0,2774. <u>Czas od początku ataku do podania ikatybantu [godziny]</u>: Wielka Brytania (222 ataków z pełną dokumentacją): średnia 2,9 (SD:4,8), mediana: 0,8 (IQR:0,4, 3,0); inne ośrodki (1120 ataków z pełną dokumentacją): średnia 3,9 (SD: 7,3), mediana: 1,3 (IQR: 0,5, 4,0), p=0,0632. <u>Czas trwania ataku [godziny]</u>: Wielka Brytania (222 ataki z pełną dokumentacją): średnia:13,4 (SD:15,4), mediana: 9,0 (IQR:2,5, 18,5); inne ośrodki (1120 ataki z pełną dokumentacją): średnia 15,6 (SD:18,9), mediana: 8,6 (IQR:4,0, 20,0), p=0,1022. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie analizowano profilu bezpieczeństwa
Wnioski	Ratunkowe podanie ikatybantu stanowi skuteczną metodę leczenia napadów HAE
Toubi i wsp., 2018 [101]	Liczba ataków leczonych ikatybantem w przeliczeniu na pacjenta od 12 miesięcy przed włączeniem do bazy do 11 lipca 2016 roku: - Izrael: mediana (Q1 - Q3): 2,0 (1,0 - 5, 0); minimum – maksimum: 1-28, - inne ośrodki: mediana (Q1-Q3): 4,0 (1,0, 8,0); minimum-maksimum: 1-101 SKUTECZNOŚĆ <u>Liczba ataków leczonych ikatybantem w przeliczeniu na pacjenta od 12 miesięcy przed włączeniem do bazy do 11 lipca 2016 roku</u>: Izrael: mediana (Q1 - Q3): 2,0 (1,0 - 5, 0); minimum – maksimum: 1-28; inne ośrodki: mediana (Q1-Q3): 4,0 (1,0, 8,0); minimum-maksimum: 1-101. <u>Czas do podania ikatybantu [godziny]</u>: Izrael: mediana (Q1-Q3): 0,5 (0,1-1,5), min-max: 0-48; inne ośrodki: mediana (Q1-Q3): 1,3 (0,5-4,0); min.-max: 0-66; p=0,076. <u>Czas trwania ataku [godziny]</u>: Izrael: mediana (Q1-Q3): 5,0 (2,0-12,5), min-max: 0-67; inne ośrodki: mediana (Q1-Q3): 9,0 (4,0-20,5); min.-max: 0-154; p=0,026. <u>Czas do ustąpienia objawów ataku [godziny]</u>: Izrael: mediana (Q1-Q3): 4,0 (1,5-9,4), min-max: 0-60; inne ośrodki: mediana (Q1-Q3): 6,0 (2,0-14,8); min.-max: 0-153; p=0,070. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie analizowano profilu bezpieczeństwa

Referencja	Wyniki i wnioski
Wnioski	Ratunkowe podanie ikatybantu stanowi skuteczną metodę leczenia napadów HAE
Otani i wsp., 2017 [102]	19 pacjentów leczono z powodu 79 napadów HAE. W tym 29/79 - podanie przez pracownika służby zdrowia, 50/ 70 podanie samodzielne; 10 pacjentów – podanie samodzielne i przez pracownika służby zdrowia SKUTECZNOŚĆ <u>Średni (SD) czas od początku napadu HAE do podania ikatybantu (podanie samodzielne vs podanie przez pracownika służby zdrowia):</u> 143 (226) vs 361 (503 minut); $p < 0,0001$; <u>Średni (SD) czas trwania ataku HAE (podanie samodzielne vs podanie przez pracownika służby zdrowia):</u> 547 (510) vs 968 (717) minut; $p=0,006$, <u>Czas (SD) od podania leczenia ikatybantem do ustąpienia objawów (podanie samodzielne vs podanie przez pracownika służby zdrowia):</u> 402 (448) vs 607 (582); $p=0,23$; Procentowe zmiany zarówno w punktacji VAS, jak i PSS 4 godz. po leczeniu były porównywalne między samodzielnym podawaniem, a podaniem przez pracownika służby zdrowia (p odpowiednio 0,9 i 0,6); Krótszy czas do leczenia był pozytywnie skorelowany z krótszym czasem do ustąpienia objawów ($r=0,35$; $p=0,02$). PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Brak było ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z ikatybantem. 4 łagodne zdarzenia niepożądane (zmęczenie, gorączka, zawroty głowy i nudności) zostały zgłoszone w czasie trwania badania i wystąpiły one u 4 pacjentów, po 4 różnych atakach, przy czym w przypadku wszystkich chorych ikatybant podawany był przez pracownika służby zdrowia. 1 osoba doświadczyła upadku na lodzie w wyniku którego nastąpiło złamanie kostki (wypadek nie był związane z podaniem badanego leku). Miejscowa tolerancja była porównywalna między administracją przez pracownika służby zdrowia i podaniem samodzielnym. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia raportowane 0,5 godziny (obrzęk, rumień i podrażnienie) i 4 godziny (rumień i obrzęk skóry oraz podrażnienie) po wstrzyknięciu ikatybantu były porównywalne między podaniem przez pracownika służby zdrowia i podaniem samodzielnym. Podobnie, proporcja reakcji w miejscu podania, które ustąpiły po 4 godzinach były porównywalne między podaniem przez pracownika służby zdrowia i podaniem samodzielnym ($p=0,7$).
Wnioski	Samodzielne podawanie ikatybantu pozwalało na skrócenie czasu trwania ataku i czasu do podania leczenia ratunkowego. Brak było jednak różnic w zakresie bezpieczeństwa i miejscowej tolerancji w porównaniu z podawaniem przez pracownika służby zdrowia. Wyniki te potwierdzają użyteczność ikatybantu jako skutecznej strategii samodzielnego leczenia napadów HAE.
Farkas i wsp., 2017 [103]	SKUTECZNOŚĆ <u>Czas do złagodzenia objawów [godziny]:</u> ogólna mediana 1,0 (95%CI: 1,0-1,1), bez różnic między dziećmi i młodzieżą (mediana 1,0; 95% CI, 1,0-2,0); ponad 70% ogółu pacjentów doświadczyło złagodzenia objawów po 1,1 h, a ponad 90% po 2 godzinach od leczenia. <u>Czas do minimalnych objawów [godziny]:</u> ogólna mediana 1,1 (95%CI: 1,0-2,0); wyniki dla dzieci (1,9; 95% CI, 1,0-2,0) były podobne do tych dla młodzieży (1,0; 95%CI, 1,0-2,0). Około 50% pacjentów osiągnęło minimalne objawy po 1, a 80% po 2 godzinach po podaniu ikatybantu. <u>Wyniki poprawy dla poszczególnych objawów</u> były podobne u dzieci i młodzieży; oprócz średni czas do wystąpienia łagodnych lub nieobecności objawów wynosił około 1 godziny; w przypadku obrzęku skóry/ tkanki podskórnej średni czas do ustąpienia objawów wynosił 2,0 godziny u dzieci i 1,0 godziny u młodzieży; około 70% i 95% pacjentów zauważyło ogólną poprawę objawów odpowiednio po 1 i 2 godziny po podaniu ikatybantu. <u>Ocena objawów bólowych:</u> ogólna mediana czasu do złagodzenia wyników: 1,0 godz. (95%CI: 0,8–1,0), z podobnymi wynikami dla dzieci i młodzieży (mediana, 0,9 godz. [95%CI: 0,8–1,0] i 1,0 godz. [95%CI: 0,6–1,0]) odpowiednio; mediana czasu do wystąpienia minimalnych objawów: 3,4 godz. (95% CI, 1,8-5,3), wyniki dla dzieci i młodzieży były podobne (mediana 2,4 godz. [95% CI, 1,9-5,3] i 3,8 godz. [95% CI, 1,0-6,8], odpowiednio). Żaden z pacjentów nie wymagał podania leczenia ratunkowego w ciągu 48 godzin. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA <u>Łącznie 32 zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia</u> odnotowano u 9 (28,1%) pacjentów, najczęściej u młodzieży, przy czym 2 zdarzenia (występujące u 1 nastolatka) zostały uznane za prawdopodobnie związane z ikatybantem (suchość w ustach i zmęczenie, oba łagodne). Wszystkie zdarzenia miały nasilenie łagodne lub umiarkowane i najczęściej obejmowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe (u 3 chorych [9,4%]).

Referencja	Wyniki i wnioski
	Żadne zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia nie były poważne i nie wystąpiły żadne ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Żadne zdarzenia nie doprowadziły do przerwania badania lub zgonu. <u>U większości pacjentów (90,6%) wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia, najczęściej rumień (84,4%) i obrzęk (68,8%); większość reakcji była łagodna lub umiarkowana, a 90% -100% ustępowała do 6 godzin po podaniu ikatybantu; u 2(6,3%) pacjentów wystąpiły poważne reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które ustąpiły po 6 godzinach od podania ikatybantu.</u> Nie zaobserwowano istotnych klinicznie zmian w wynikach badań laboratoryjnych, badaniach czynności życiowych, elektrokardiogramach, ani poziomie hormonów rozrodczych; w przypadku 3 (60,0%) dziewczynek, które wyjściowo charakteryzowały się niskim poziomem progesteronu, wyniki pozostawały niezmienione 6 godzin po leczeniu i 8 dnia po leczeniu; 2 z nich nadal miały niski poziom progesteronu w 90 dniu badania.
Wnioski	Uzyskane wyniki sugerują, iż pojedyncze zastosowanie ikatybantu w populacji pediatrycznej pozwala na szybkie ustąpienie objawów, a leczenie było dobrze tolerowane
Longhurst i wsp., 2017 [94]	Z uwagi na cel analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie dane odnoszące się do wyników leczenia ikatybantem napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I/II. SKUTECZNOŚĆ 2245 napadów leczonych ikatybantem wystąpiło u 415 pacjentów; 10% (205/2156) napadów u pacjentów z C1-INH-HAE typu I / II wymagało ponownego podania ikatybantu (podany po medianie 12; IQR: 7,5-18,8 h). <u>Czasu do pierwszego wstrzyknięcia ikatybantu:</u> mediana, 1,5 godzin; średnia, 254,4 min. <u>Średni czas do ustąpienia objawów po pierwszym wstrzyknięciu ikatybantu:</u> 6,0 godzin. <u>Całkowity czas trwania ataków:</u> mediana, 9,0 godzin. U pacjentów wymagających drugiego wstrzyknięcia <u>mediana czasu do ustąpienia objawów</u> wynosiła 3,6 (IQR:0,5-13,5) godziny. 205/2245 (9,1%) ataków HAE u 65 (5,7%) pacjentów wymagało podania leku ratunkowego. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie analizowano profilu bezpieczeństwa
Wnioski	Uzyskane wyniki sugerują, iż zastosowanie ikatybantu stanowi relatywnie skuteczną terapię napadów HAE
Hinde i wsp., 2020 [104]	Każdy pacjent otrzymał ikatybant raz, a wszystkich 8 pacjentów ukończyło badanie. Trzech pacjentów (37,5%) samodzielnie podało ikatybant, a 5 pacjentów (62,5%) otrzymało go od pracownika służby zdrowia. Miejskami ataku były skóra (4 pacjentów, 50,0%), brzuch (3 pacjentów, 37,5%) i krtąń (1 pacjent, 12,5%), a nasilenie było w większości przypadków umiarkowane. Średni czas od ataku do podania ikatybantu był nieco dłuższy w przypadku pacjentów, którzy podali ikatybant samodzielnie – 7,2 godz. w przypadku samodzielnego podania i 6,1 godz. w przypadku podania przez pracownika służby zdrowia. SKUTECZNOŚĆ Czas do: - <u>początku ustępowania objawów ataku [godziny], mediana [95%CI]:</u> -- w ocenie lekarza: 0,98 [0,03; 2,00]; -- w ocenie pacjenta: 1,04 [0,30; 2,05]. - <u>wystąpienia złagodzenia objawów ataku [godziny], mediana [95%CI]:</u> -- populacja ogólna (N=8): 1,75 godz. [1,00; 2,50]; -- podanie samodzielne (N=3): 1,53 [1,52; 2,50]; -- podanie przez lekarza (N=5): 1,97 [1,00; 5,00]; - <u>do złagodzenia pierwotnych objawów ataku [godziny], mediana [95%CI]:</u> - 1,07 [1,00; 2,00]; - <u>niemal całkowitego ustąpienia objawów ataku [godziny], mediana [95%CI]:</u> -- 5,98 [1,50; 8,00]. Po podaniu ikatybantu u niektórych pacjentów objawy ustępowały już po godzinie, a u wszystkich pacjentów objawy ustępowały w ciągu 5 godzin. Co więcej, u wszystkich pacjentów, którzy podawali lek samodzielnie, zaobserwowano złagodzenie pierwotnych objawów ataku już około 1 godziny po podaniu ikatybantu.

Referencja	Wyniki i wnioski
	Odnotowano także <u>redukcję nasilenia objawów ataku</u> – obniżenie wyniku w skali VAS do $1,38 \pm 1,79$ mm 8 godz. po podaniu ikatybantu w porównaniu z wartością wyjściową ($30,78 \pm 13,47$ mm). Największy spadek wyniku w skali VAS zaobserwowano w dużej mierze stosunkowo wcześniej po podaniu leku. Średnia łącznej punktacji objawów została oceniona jako łagodna (<1) przez lekarza lub pacjenta we wszystkich punktach pomiarowych. Średnia $\pm$ SD była najwyższa wyjściowo (oceniana przez lekarza: $0,59 \pm 0,28$; oceniana przez pacjenta: $0,68 \pm 0,41$), świadcząc o relatywnie najwyższym nasileniu objawów i zmniejszała się liniowo w ciągu 8 godzin po podaniu ikatybantu i pozostawała niska (mniej niż $0,15$) przez następne 5 dni. W kwestionariuszu wypełnionym przez 3 pacjentów, którzy samodzielnie podawali ikatybant, uzyskano następujące odpowiedzi: trening był wystarczający; nie było stresu związanego z samodzielnym podawaniem; zarówno przygotowanie miejsca wstrzyknięcia, jak i montaż strzykawki były łatwe; a podanie leku nie była szczególnie trudne. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Trzy zdarzenia niepożądane wystąpiły u 3 z 8 pacjentów (37,5%): - 2 przypadki nasilenia lub ponownego obrzęku naczynioruchowego - jeden przypadek nasilenia lub ponownego obrzęku naczynioruchowego wystąpił 29,0 godz. po samodzielnym podaniu ikatybantu przez pacjenta, a 1 przypadek wystąpił 18,3 godz. po podaniu ikatybantu przez lekarza; - 1 przypadek bólu głowy - 2,2 godziny po podaniu ikatybantu przez lekarza. Powyższe zdarzenia były łagodne i oceniono je jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem. Nie zgłoszono zgonów, poważnych zdarzeń niepożądanych ani zdarzeń niepożądanych wymagających odstawienia ikatybantu. Reakcję w miejscu wstrzyknięcia zgłoszono u 7 z 8 pacjentów (87,5%); często (przynajmniej u 50% ogólnej populacji pacjentów) zgłaszano również rumień (7/8 [87,5%]), obrzęk (7/8 [87,5%]) i uczucie ciepła (4/8 [50,0%]). Jeden przypadek rumienia u pacjenta, któremu ikatybant został podany przez lekarza, uznano za poważną reakcję w miejscu wstrzyknięcia, ale ustąpił on po 2 godzinach od podania leku. Uczucie pieczenia lub ciepła (2/5 [40,0%]) oraz ból skóry (1/5 [20,0%]) stwierdzono tylko u pacjentów, którym ikatybant był podawany przez lekarza. Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w parametrach życiowych, badaniu fizykalnym, elektrokardiogramie ani testach laboratoryjnych.
Wnioski	Uzyskane wyniki potwierdzają skuteczność i tolerancję ikatybantu w ostrych atakach HAE, niezależnie od samodzielnego podawania lub podawania przez personel medyczny.
Honda i wsp., 2021 [105]	Liczba wizyt na szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR) w celu podania C1-INH przed i po początkowym przepisaniu ikatybantu wyniosła odpowiednio 117 i 120. W ramach 120 wizyt na SOR po pierwszej przepisanej receptce, liczba wizyt po samodzielnym podaniu ikatybantu wyniosła 15. Odsetek wizyt na SOR w wyniku wystąpienia napadów w krytycznych obszarach ciała (szyja, jama ustna, brzuch, krtań) przed i po pierwszym przepisaniu ikatybantu wynosiły odpowiednio 69,2% (81 przypadków) i 75,0% (90 przypadków) oraz 80,0% po samodzielnym podaniu ikatybantu. Czas od początku ostrego ataku do wizyty na SOR istotnie wydłużył się z $6,2 \pm 6,3$ godz. do $11,1 \pm 13,0$ godz. po pierwszym przepisaniu ikatybantu ($p < 0,05$), szczególnie w przypadku samodzielnego podania leku ($19,2 \pm 12,1$ godz.; $p < 0,001$).
Wnioski	Uzyskane wyniki wskazują, iż po wyjściowym przepisaniu ikatybantu, pacjenci z HAE-C1-INH, którzy odbywali wizyty na SOR w celu podania C1-INH (oprócz wcześniejszego, samodzielnego podania ikatybantu) z powodu ostrego ataku HAE, zwykle cierpieli na ostre ataki w krytycznych lokalizacjach, a czas od początku napadu do wizyty na SOR uległ znacznemu przedłużeniu.
Bygum i wsp., 2019 [106]	W okresie objętym tą analizą ikatybant zastosowano w leczeniu 6 798 napadów u 574 pacjentów, przy czym 715 napadów leczonych ikatybantem zgłoszono u 63 (63,0%) pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i młodsi (< 65 lat) z podobnym prawdopodobieństwem mieli przynajmniej jeden atak leczony analizowaną substancją (63,0% vs 66,2%, $p = 0,527$). W przypadku ataków z dostępnymi danymi dotyczącymi nasilenia ataku, nie było różnicy między grupami wiekowymi ($p = 0,4393$). Ataki w jednej lokalizacji (w porównaniu z wieloma) stanowiły większość napadów zarówno w podgrupach pacjentów starszych, jak i młodszych (osoby starsze 653/726 ataków [89,9%]; młodsze – 5 339/6 016 [88,7%]). SKUTECZNOŚĆ Nie analizowano skuteczności ikatybantu PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Pacjenci w podeszłym wieku znacznie częściej niż młodsi mieli wiele chorób współistniejących, zarówno na początku (włączenie do rejestru; 52,0% vs 11,1%, $p < 0,0001$), jak i w okresie obserwacji (26,0% vs 11,5%, $p = 0,0002$). Podobnie pacjenci w podeszłym wieku otrzymywali większą liczbę jednocześnie podawanych leków na choroby sercowo-naczyniowe/mózgowo-naczyniowe, zarówno na początku badania (mediana 2,0 vs 1,0 leków na pacjenta, $p = 0,0019$), jak i w okresie obserwacji (mediana 2,0 vs 1,0 leków na pacjenta, $p = 0,1238$).

Referencja	Wyniki i wnioski
	<u>Działania niepożądane związane z leczeniem ikatybantem</u> Zdarzeń niepożądanych doświadczyło 28,0% starszych pacjentów leczonych ikatybantem w porównaniu do 21,2% pacjentów młodszych. Podobny odsetek pacjentów w podeszłym wieku i młodszych doświadczył co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego prawdopodobnie lub prawdopodobnie związanego z ikatybantem (2,0% vs 2,7%). Żadne ciężkie zdarzenie niepożądane występujące u pacjentów w podeszłym wieku nie zostało uznane za prawdopodobnie związane z ikatybantem, podczas gdy u dwóch młodszych pacjentów zgłoszono trzy prawdopodobnie powiązane z leczeniem ciężkie zdarzenia niepożądane: - zapalenie żołądka (n = 1) i refluksowe zapalenie przełyku (n = 1); - atak obrzęku naczynioruchowego (n = 1). Częstość występowania łagodnych i umiarkowanych zdarzeń niepożądanych były podobne u pacjentów w podeszłym wieku i młodszych (odpowiednio p = 0,2170 i p = 0,2666). Podczas badania nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem ikatybantem. W sumie ośmiu młodszych pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych miało starszego członka rodziny z C1-INH-HAE, jednak tylko dwóch z tych młodszych pacjentów miało starszego członka rodziny (ich ojca), który również doświadczył zdarzeń niepożądanych. Nie zidentyfikowano żadnych wzorców w rodzaju zdarzeń doświadczanych przez spokrewnionych pacjentów. <u>Działania niepożądane związane z ikatybantem według klasyfikacji układów i narządów</u> Wyłączając stosowanie poza wskazaniami i związane z ciążą (ocenione do celów regulacyjnych), wszystkie powiązane zdarzenia u pacjentów w podeszłym wieku należały do zaburzeń i ogólnych/stanów w miejscu podania (n=2 [2%]), podczas gdy zdarzenia związane z leczeniem u młodszych pacjentów wystąpiły w różnych klasach narządów układu, w tym: - zaburzenia ogólne/stany w miejscu podania, n=15 (1,9%); - zaburzenia naczyniowe, n=3 (0,4%); - zaburzenia skóry/tkanki podskórnej, n=3 (0,4%); - zaburzenia żołądkowo-jelitowe, n=4 (0,5%); - zaburzenia układu nerwowego, n=1 (0,1%); - zaburzenia w wynikach badań, n=1 (0,1%); - zakażenia pasożytnicze i infekcje, n=1 (0,1%); - zaburzenia psychiatryczne, n=1 (0,1%).
Wnioski	Uzyskane wyniki wskazują na podobne wskaźniki występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów w podeszłym wieku leczonych ikatybantem w porównaniu z młodszymi pacjentami, pomimo faktu, że starsi pacjenci mieli znacznie więcej chorób współistniejących i otrzymywali jednocześnie większą liczbę leków. Nie wykazano żadnych nowych ani nieoczekiwanych obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania ikatybantu.

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); IQR – zakres międzykwartylowy (ang. *interquartile range*); VAS – wizualna skala analogowa (ang. *visual analog scale*); PSS – punktacja objawów pacjenta (ang. *patient symptom score*); HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*); C1-INH – inhibitor C1 esteraazy; BMI – *Body Mass Index*; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); *wartość p reprezentuje porównanie z grupą pacjentów niestosujących profilaktyki długoterminowej.

14.8. SZCZEGÓŁOWA ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW ZE ZIDENTYFIKOWANYCH PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH I ANALIZ ZBIORCZYCH

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano :

- 10 przeglądów systematycznych bez meta-analizy, o charakterze opisowym [116], [117], [118], [119], [121], [120], [122], [123], [124], [125];
- 8 analiz zbiorczych: Suez i wsp., 2012 [126], Riedl i wsp., 2017 [127]/ 2015[128], Baker i wsp., 2018 [129]/ 2017[130], Reshef i wsp., 2012 [131], Riedl i wsp., 2014 [132], Bernstein i wsp., 2017 [133]/ Li i wsp., 2014 [134], Hofman i wsp., 2014 [135], Baker i wsp., 2017 [136]

Charakterystyka uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych i analiz zbiorczych została zaprezentowana w poniższych tabelach. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione w rozdziale 8.1 niniejszego opracowania.

Tabela 149. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych) dotyczących zastosowania konestatu alfa oraz komparatorów (koncentratu inhibitora C1 esteraazy oraz ikatybantu) w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
Pancholy i wsp., 2019 [116] Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA	<u>Cel przeglądu:</u> Określenie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w populacji pediatrycznej. Przegląd opisowy. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Dzieci oraz młodzież z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> Przeszukano medyczną bazę danych Ovid PubMed przy użyciu słów kluczowych, takich jak: <i>"hereditary angioedema and children"</i>, <i>"hereditary angioedema and pediatrics"</i> oraz <i>"hereditary angioedema and adolescents"</i>. <u>Kryteria włączenia badań:</u> Nie zdefiniowano. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Nie zdefiniowano. <u>Oceniane interwencje:</u> - inhibitory C1 esteraazy - ikatybant - ekalanityd	Autorzy przeglądu podkreślili ograniczoną liczbę badań klinicznych II czy III fazy dotyczących efektów profilaktycznego i terapeutycznego postępowania w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (HAE) u dzieci i młodzieży. W niniejszym przeglądzie wskazano na: - badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Cinzyre® - osoczopochodnego, nanofiltrowanego inhibitora C1 składowej dopełniacza (C1-INH). W badaniu uwzględniono 6 pacjentów pediatrycznych w wieku (mediana) 10,5 lat. Po 12 tygodniowym okresie obserwacji pacjenci otrzymywali 500 lub 1000 jednostek preparatu, co 3-4 dni przez 12 tygodni. Wykazano, że w okresie profilaktycznego przyjmowania preparatu, pacjenci rzadziej wymagali leczenia ostrych napadów HAE, - badanie III fazy oceniające skuteczność profilaktycznego stosowania osoczopochodnego C1-INH, w którym uwzględniono 12 pacjentów w wieku od 6 do 12 lat. Po wyjściowym okresie obserwacji pacjenci otrzymywali 500 lub 1000 jednostek preparatu C1-INH, co 3-4 dni przez 12 tygodni. Wykazano, że stosowanie obu dawek preparatu wiązało się z istotną statystycznie redukcją ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, - badania III fazy oceniające efekty kliniczne innego osoczopochodnego preparatu C1-INH tj. Berinertu®, na podstawie których produkt został zarejestrowany przez agencję FDA w leczeniu napadu HAE u dzieci we wszystkich grupach wiekowych w dawce 20 j./kg m.c.

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		- lanadelumab	Autorzy przeglądu podkreślili zastosowanie produktu Berinert® w leczeniu nagłego napadu obrzęku, w przeciwieństwie do produktu Cinryze®, który stosowany jest tylko w ramach długotrwałej profilaktyki, - badanie II fazy dotyczące zastosowania rekombinowanego preparatu C1-INH tj. konestatu alfa (Ruconest®), do którego włączono 20 dzieci w wieku od 5 do 13 lat. W analizowanej grupie raportowano łącznie 73 napady HAE, w czasie których podawano preparat w dawce 50 j./kg m.c., a wskaźnik odpowiedzi na leczenie wyniósł 95,9%. Mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów wynosiła 60 minut [, - badanie III fazy oceniające efekty kliniczne syntetycznego antagonisty receptorów B2 dla bradykininy tj. ikatybantu (Firazyr®) stosowanego w leczeniu ostrych napadów HAE w populacji dzieci i młodzieży. Do badania włączono 32 pacjentów w wieku od 2 do 18 lat. Wykazano, że mediana czasu do ustępowania objawów wynosiła 1 godzinę, a reakcje miejscowe związane z iniekcją stanowiły najczęstsze działania niepożądane i ustępowały w czasie 6 godzin. Ikatybant okazał się skuteczny i dobrze tolerowany w populacji pediatrycznej, dzięki czemu w Europie został zarejestrowany do stosowania w leczeniu napadów HAE u dzieci od 2 r.ż, choć w USA pozostaje zarejestrowany do stosowania od 18 r.ż., - badania II i III fazy, w których oceniano skuteczność inhibitora kalikreiny – ekalantytu w populacji 29 pacjentów w wieku od 9 do 17 lat, w których obserwowano ustąpienie objawów w czasie 3 godzin od podania leku, - badanie III fazy dotyczące zastosowania lanadelumabu – przeciwciała monoklonalnego działającego poprzez hamowanie kalikreiny i stosowanego w postępowaniu profilaktycznym. Spośród 125 pacjentów włączonych do badania, tylko 10 chorych miało poniżej 18. lat. W badaniu wykazano istotną redukcję częstości ostrych napadów HAE w porównaniu do grupy kontrolnej (placebo). Podsumowując, w ramach leczenia ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w populacji pediatrycznej rekomendowane jest stosowanie preparatów C1-INH, w tym osoczopochodnych i rekombinowanych, ikatybantu oraz ekalantytu, mających przewagę nad stosowaniem danazolu, kwasu traneksamowego oraz epinefryny. Przeprowadzone badania wskazały na skuteczność kliniczną i dobrą tolerancję inhibitorów C1, zarówno osoczopochodnych, jak i rekombinowanych w populacji pediatrycznej oraz u młodzieży, mimo, że wskazania do stosowania Cinryze®, Berinert® i Ruconest® (rejestracja FDA) różnią się w zakresie przedziału wiekowego oraz dawkowania w analizowanej populacji. Jednocześnie autorzy przeglądu podkreślili, że metody leczenia zmieniają się z podawania dożylnego na podskórne, a przyszłe badania będą skupiać się na terapii doustnej. Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące zastosowania konestatu alfa i preparatów wybranych na komparatory w leczeniu ostrego napadu HAE i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
Hahn i wsp., 2017 [117] Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA	<u>Cel przeglądu:</u> Określenie różnic w zakresie patofizjologii oraz postępowaniu terapeutycznym w obrzęku naczyńioruchowym mediowanym przez mastocyty, a obrzęku naczyńioruchowym indukowanym bradykininą. Przegląd opisowy. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci dorośli z obrzękiem naczyńioruchowym.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> Przeprowadzono selektywne wyszukiwanie w medycznej bazie danych PubMed za pomocą słów kluczowych: "(acute) angioedema", "emergency", oraz „therapy”/”treatment”. Uwzględniono również aktualne wytyczne w zakresie postępowania w dziedzicznym obrzęku naczyńioruchowym, w zakresie leczenia, zarówno planowego, jak i w nagłych przypadkach. <u>Kryteria włączenia badań:</u> Nie zdefiniowano. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Nie zdefiniowano. <u>Oceniane interwencje:</u> - inhibitory C1 esterazy - ikatybant.	W przeglądzie opisano kwestie związane z epidemiologią obrzęku naczyńioruchowego, objawami i przebiegiem choroby, patofizjologią, a także podkreślono różnice między obrzękiem naczyńioruchowym związanym z aktywnością mastocytów i działaniem histaminy, a obrzękiem indukowanym bradykininą, w tym wskazano na diagnostykę różnicową i fundamentalnie różne postępowanie terapeutyczne w obu schorzeniach. - obrzęk naczyńioruchowy mediowany przez mastocyty i spowodowany uwolnioną histaminą, w przeciwieństwie do obrzęku indukowanego bradykininą, często przebiega z pokrzywką i świądem, - obrzęk naczyńioruchowy wywołany inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACEI) może rozwinąć się w czasie po okresie latencji wynoszącym do 10 lat po pierwszym przyjęciu preparatu ACEI, - w leczeniu obrzęku naczyńioruchowego wywołanego aktywnością mastocytów stosuje się łatwo dostępne leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy i β_2-sympatykomimetyki, - w leczeniu obrzęku naczyńioruchowego mediowanego bradykininą stosuje się koncentraty inhibitora C1 esterazy lub ikatybant. <u>Leczenie ostrych napadów obrzęku naczyńioruchowego mediowanego bradykininą u pacjentów dorosłych</u> W leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego w Niemczech zarejestrowane są koncentraty ludzkiego (osoczipochodnego) i rekombinowanego C1-INH (konestat alfa) do podawania dożylnego oraz antagonisty receptora B2 dla bradykininy podawany podskórnio. W zależności od preparatu, dawkowanie leków zależne jest od masy ciała pacjenta, a część z nich dostępna jest w postaci do samodzielnego podania przez chorego lub członków rodziny w warunkach domowych. W przypadku leczenia obrzęku naczyńioruchowego wywołanego stosowaniem leków stosuje się (poza wskazaniem rejestracyjnym): leki przeciwhistaminowe/ glikokortykosteroidy (doustnie lub dożylnie), dożylny koncentrat C1-INH lub ikatybant podskórnio. U pacjentów z nabytym niedoborem inhibitora C1 esterazy wprowadzana jest przede wszystkim terapia zaburzeń autoimmunologicznych lub zespołów paraneoplastycznych wywołujących ten niedobór, a w terapii ostrych napadów obrzęku podaje się ikatybant (poza wskazaniem rejestracyjnym). <u>Leczenie ostrych napadów obrzęku naczyńioruchowego mediowanego histaminą u pacjentów dorosłych</u> W przypadku obrzęku naczyńioruchowego wywołanego degranulacją mastocytów nie istnieją preparaty typowo zarejestrowane do stosowania w tym wskazaniu, a leczenie ostrej pokrzywki (najczęściej samoograniczającej) opiera się na podawaniu standardowych leków przeciwhistaminowych oraz glikokortykosteroidów. Z kolei w leczeniu reakcji alergicznej/anafilaktycznej stosuje się: adrenalinę (domięśniowo, dożylnie), szybko działające leki przeciwhistaminowe (doustnie, dożylnie), glikokortykosteroidy np. prednizolon lub β_2-sympatykomimetyki np. salbutamol. Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			opracowaniu wtórnym, dotyczące zastosowania konestatu alfa i preparatów wybranych na komparatory w leczeniu ostrego napadu HAE i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.
Misra i wsp., 2016 [118] Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA	<u>Cel przeglądu:</u> Określenie etiologii i patofizjologii, a także wskazanie metod postępowania profilaktycznego i terapeutycznego w obrzęku naczynioruchowym, szczególnie w okresie okołoperacyjnym. Przegląd opisowy. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z dziedzicznym lub nabytym obrzękiem naczynioruchowym.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> Przeszukano medyczne bazy danych: PubMed, Medline, Embase, Scopus oraz bazy Web of Science w celu identyfikacji badań opublikowanych w czasie ostatnich 10 lat, tj. od 2006 do 2016 roku. Wykorzystano słowa kluczowe obejmujące: <i>hereditary angioedema (HAE), acquired angioedema, icatibant, ecallantide</i> oraz <i>C1 esterase inhibitor (C1 INH)</i>. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - artykuły opublikowane w języku angielskim. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Nie zdefiniowano <u>Oceniane interwencje:</u> - inhibitory C1 esterazy, - ikatybant, - ekalantydu.	W opracowaniu opisano zagadnienia dotyczące epidemiologii obrzęku naczynioruchowego, klasyfikacji i podziału na: obrzęk naczynioruchowy mediowany przez mastocyty (anafilaksja lub reakcja alergiczna), obrzęk naczynioruchowy indukowany bradykininą (w tym wywołany inhibitorami konwertazy angiotensyny, dziedziczny obrzęk naczynioruchowy [HAE] wywołany wrodzonym brakiem lub dysfunkcją C1-INH lub nabyty obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem C1-INH m.in. na tle autoimmunologicznym), a także przewlekły idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy lub zespół Gleicha o nieznannej etiologii. Autorzy przeglądu wskazali na znane, starsze terapie stosowane w leczeniu objawów o etiologii histaminergicznej, takie jak adrenalina, antagoniści receptora histaminowego H1 lub steroidy, podczas gdy w leczeniu objawów wywołanych bradykininą stosuje się świeżo mrożone osocze zawierające C1-INH oraz atenuowane androgeny, najczęściej danazol. Do leków nowszej generacji skutecznie redukujących objawy obrzęku naczynioruchowego indukowanego bradykininą należą: antagonistą receptora B2 dla bradykininy, inhibitor osoczowej kalikreiny oraz inhibitory C1 esterazy. Osoczopochodny preparat C1-INH tj. Cynryze® stosowany jest w celu zapobiegania nagłym napadom dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, z kolei inny osoczopochodny C1-INH - Berinert® stosowany jest w leczeniu ostrych napadów HAE obejmujących obszar twarzy, brzucha lub krtani u chorych dorosłych oraz młodzieży. Rekombinowany C1-INH tj. Ruconest® zarejestrowany jest w leczeniu ostrych napadów HAE. W opracowaniu zestawiono także najczęściej raportowane działania niepożądane w czasie stosowania ww. preparatów. W przypadku podskórnego podawania ikatybantu lub ekalantydu raportowano występowanie: wysypki, bólu głowy, nudności, miejscowego podrażnienia skóry, gorączki. Po podaniu preparatu Berinert® obserwuje się zaburzenia smaku, ponadto ze względu na osoczowe źródło C1-INH infuzje leku wiążą się z ryzykiem infekcji. Z kolei, długotrwałe profilaktyczne stosowanie produktu Cinryze® wiąże się z ryzykiem wystąpienia zakrzepicy. Natomiast do działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu Ruconestu® należą bóle głowy, zawroty głowy oraz biegunka. Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące zastosowania konestatu alfa i preparatów wybranych na komparatory w leczeniu ostrego napadu HAE i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.
LoVerde i wsp., 2017 [119] Ocena w skali	<u>Cel przeglądu:</u> Opisanie etiologii i patofizjologii obrzęku naczynioruchowego, a	<u>Przeszukane bazy danych:</u> Przeszukano medyczną bazę danych MEDLINE z wykorzystaniem słów kluczowych ze słownika MeSH:	<u>Sposób postępowania w ostrym napadzie obrzęku naczynioruchowego na oddziałach intensywnej terapii:</u> - natychmiastowe działanie: obejmuje przede wszystkim podtrzymanie wentylacji płuc, oddychania oraz krążenia. Podawanie antagonistów receptora H1/ H2 – histaminowego,

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA	także klasyfikacji zaburzeń oraz metod leczenia, z uwzględnieniem najnowszych terapii stosowanych w stanach ostrych. Przegląd opisowy. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z dziedzicznym lub nabytym obrzękiem naczynioruchowym.	<i>angioedema, acquired angioedema, hereditary angioedema (HAE) type III oraz angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)-induced angioedema.</i> Przeszukiwano także bibliografie zidentyfikowanych potencjalnie przydatnych artykułów. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - artykuły opublikowane w języku angielskim, - artykuły dotyczące obrzęku naczynioruchowego, badań klinicznych, postępowania diagnostycznego i leczenia, w tym: przeglądy, wytyczne, badania kliniczne, raporty przypadków, - badania kliniczne oceniano pod względem metodologii (preferowano badania randomizowane, podwójnie zamaskowane względem raportów przypadków lub przeglądów). <u>Kryteria wykluczenia:</u> Nie zdefiniowano <u>Oceniane interwencje:</u> - inhibitory C1 esterazy, - ikatybant, - ekalantydu.	epinefryny oraz glikokortykosteroidów jest jednakowo skuteczne w przypadku obrzęku alergicznego/ histaminergicznego. Jednak preparaty te są najczęściej nieskuteczne w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) oraz obrzęku indukowanego przez inhibitory konwertazy angiotensyny i nie są rekomendowane w terapii ostrych stanów indukowanych bradykininą. - leczenie specyficzne; obejmuje podawanie jednego z 4 preparatów zarejestrowanych przez FDA do stosowania w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, tj. 2 egzogennych inhibitorów C1 esterazy (oczyszczonego lub rekombinowanego), antagonisty receptora B2 dla bradykininy – ikatybantu oraz inhibitora osoczowej kalikreiny – ekalantydu. Świeżo mrożone osocze może być stosowane w leczeniu HAE, niemniej ze względu na hiperwolemię i potencjalne ryzyko transmisji cząstek zakaźnych jego zastosowanie jest aktualnie ograniczone. W zidentyfikowanych artykułach dotyczących zastosowania rekombinowanego C1-INH tj. <u>konestatu alfa (Ruconest®)</u> w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE): - wykazano szybkie ustąpienie objawów u 11 dorosłych pacjentów z HAE lub nabytym obrzękiem naczynioruchowym, - potwierdzoną skuteczność kliniczną na podstawie wyników 10 badań klinicznych uwzględniających pacjentów z HAE i wrodzonym niedoborem inhibitora C1 [, - wykazano istotną redukcję czasu do ustąpienia objawów obrzęku naczynioruchowego w analizie zbiorczej wyników 2 badań RCT porównujących efekty działania rekombinowanego oraz oczyszczonego C1-INH względem placebo. W zidentyfikowanych artykułach dotyczących zastosowania <u>osoczopochodnego C1-INH</u> tj. preparatu <u>Beriner®</u> lub Cinryze® w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wykazano: - skuteczne leczenie ostrych epizodów obrzęku u 5 pacjentów za pomocą częściowo oczyszczonego preparatu C1-INH, - dwukrotnie szybszą poprawę stanu klinicznego u 22 pacjentów z HAE leczonych koncentratem C1-INH w porównaniu do 13 chorych otrzymujących placebo w badaniu RCT, - szybsze ustąpienie objawów obrzęku u 11 pacjentów z HAE otrzymujących koncentrat C1-INH, - szybsze ustąpienie objawów ostrego napadu obrzęku u pacjentów z HAE otrzymujących koncentrat C1-INH w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej (placebo). Jednocześnie nie raportowano serokonwersji wirusem HIV ani zapalenia wątroby w wyniku infuzji preparatu, - ustąpienie objawów HAE w czasie 2 godzin od podania nanofiltrowanego koncentratu C1-INH w porównaniu do ustąpienia objawów w czasie >4 godzin u chorych w grupie kontrolnej (placebo), - 91% redukcję ostrych napadów HAE w wyniku profilaktycznego stosowania nanofiltrowanego C1-INH u 146 pacjentów. W zidentyfikowanych artykułach dotyczących zastosowania antagonisty receptora bradykininowego tj. <u>ikatybantu (Firazyr®)</u> w leczeniu dziedzicznego obrzęku

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			naczynioruchowego: - wykazano istotnie szybsze ustąpienie objawów HAE u 56 pacjentów w wyniku stosowania ikatybantu względem placebo w badaniu FAST-1, - wykazano istotnie szybsze ustąpienie objawów HAE u 74 pacjentów w wyniku stosowania ikatybantu względem kwasu traneksamowego w badaniu FAST-2, - wykazano szybkie i prawie całkowite ustąpienie objawów ostrego napadu HAE u 43 pacjentów otrzymujących ikatybant w ramach badania RCT kontrolowanego placebo o akronimie FAST-3, - potwierdzono skuteczność kliniczną i dobrą tolerancję ikatybantu podawanego w 88 epizodach kraniowej lub skórnej postaci dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w ramach przedłużonej fazy badania FAST-3. Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące zastosowania konestatu alfa i preparatów wybranych na komparatory w leczeniu ostrego napadu HAE i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.
Farkas i wsp., 2017 [120] Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA	<u>Cel przeglądu:</u> Opracowanie rekomendacji w zakresie postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u dzieci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Przegląd opisowy. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci pediatryczni z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem C1-INH.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> Przeprowadzono przeszukiwanie medycznej bazy danych PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 31 grudzień 2015 roku) z wykorzystaniem słów kluczowych: <i>hereditary angioedema, C1 inhibitor, C1 inhibitor deficiency, pediatrics, adolescence, children, diagnosis, treatment, consensus, guidelines</i>. Przeszukano także bibliografie zidentyfikowanych i potencjalnie przydatnych artykułów oraz abstrakty znane autorom przeglądu. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - artykuły opublikowane w języku angielskim. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Nie zdefiniowano. <u>Oceniane interwencje:</u> - inhibitory C1 esteraazy, - ikatybant, - ekalantyd.	<u>Leczenie stanów ostrych</u> - wszystkie incydenty przebiegające z opuchlizną, szczególnie obrzęk w obrębie górnych dróg oddechowych, kwalifikują się do natychmiastowego leczenia i skierowania na oddział ratunkowy. Badania naukowe wskazują, że im wcześniej wdraża się odpowiednie leczenie, tym krócej trwa napad HAE (III poziom dowodów naukowych), - każdy pacjent z HAE powodowanym niedoborem inhibitora C1 esteraazy powinien mieć zapewniony dostęp do leczenia domowego i być odpowiednio przeszkolony (lub jego opiekun/ członek rodziny) do samodzielnego podawania leków (poziom I dowodów), - w leczeniu ostrych napadów HAE związanego z wrodzonym niedoborem inhibitora C1 esteraazy stosuje się: osoczipochodne C1-INH (preparat Berinert®, Cinryze®), rekombinowany C1-INH (Ruconest®/ Rhucin®), inhibitor kalikreiny – ekalantyd oraz antagonistę receptora B2 dla bradykininy – ikatybant (Firazy®) (poziom I dowodów naukowych). Niestety, ww. preparaty zarejestrowane są do stosowania głównie u pacjentów dorosłych, a wskazanie do stosowania w populacji pediatrycznej jest w takcie procedowania lub wiek od którego można podawać dany preparat różni się w zależności od jurysdykcji organu wydającego decyzję. Jak zaznaczyli autorzy przeglądu, ówczśnie (tj. w roku 2017) tylko osoczipochodny inhibitor C1 esteraazy – Berinert® był zarejestrowany do stosowania u dzieci w każdym przedziale wiekowym do leczenia ostrych napadów HAE. W przypadku konestatu alfa (Ruconest®) jest on aktualnie (rok 2020) do stosowania także u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych, podobnie jak preparat Firazy® zawierający ikatybant. Autorzy przeglądu podkreślili bardzo ograniczone dane dotyczące profilaktyki i leczenia ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u małych dzieci i niemowląt i wskazują na konieczność przeprowadzenia odpowiednich badań klinicznych we wszystkich

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			grupach wiekowych populacji pediatrycznej.
			Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące zastosowania konestatu alfa i preparatów wybranych na komparatory w leczeniu ostrego napadu HAE i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.
Bork i wsp. 2016 [121] Ocena w skali AMSTAR 2: NISKA	<u>Cel przeglądu:</u> Przegląd i porównanie danych z badań klinicznych oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo terapii stosowanych w ostrym napadzie krtaniowym dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym i napadami w obrębie krtani.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> Przeszukano medyczne bazy danych PubMed i Embase w maju 2015 roku. Dodatkowo przeszukano zasoby internetowe, w tym wyszukiwano badania zakończone uwzględnione w rejestrze clinicaltrials.gov oraz przeszukano strony internetowe różnych agencji HTA i regulujących rynek leków. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania kliniczne dotyczące leczenia ostrych napadów HAE typu I lub II w obrębie krtani, - badania oceniające skuteczność kliniczną zastosowanego leczenia i konieczność ponownego podania dawki leku, a także konieczność zastosowania procedur pilnych, takich jak intubacja. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Nie zdefiniowano <u>Oceniane interwencje:</u> - osoczipochodny inhibitor C1 esterazy w dawce 500 j. lub 1000 j. lub w dawce zależnej od masy ciała (20 j./kg m.c.) - rekombinowany inhibitor C1 esterazy w stałej dawce 2100 j. lub dawce zależnej od masy ciała (50 j./ kg m.c.) - ikatybant w dawce 30 mg - ekalantyd w dawce 30 mg.	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 196 artykułów, spośród których 8 zostało zakwalifikowanych do porównania skuteczności klinicznej ocenianych preparatów w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w obrębie krtani. Dodatkowo zidentyfikowano 4 artykuły na stronie clinicaltrials.gov oraz stronach internetowych decyzyjnych agencji. Łącznie 12 badań klinicznych opisywało 881 przypadków krtaniowego napadu HAE. Ze względu na brak możliwości bezpośredniego porównania analizowanych preparatów, przedstawiono opisowo dostępne wyniki badań: - szybki początek ustępowania objawów był ogólnie osiągany po zastosowaniu wszystkich ocenianych preparatów, - mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów po zastosowaniu leczenia była najkrótsza w przypadku podania osoczipochodnego C1-INH w dawce zależnej od masy ciała i wahała się w granicach od 15 minut do około 2 godzin w zależności od zastosowanego preparatu, - analiza <i>per-patient</i> wykazała, że po zastosowaniu preparatu Berinert® mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów wynosiła 26,1 minut (95% CI: 18,6; 41,5) w przypadku zastosowania dawki zależnej od masy ciała oraz 42,5 minut (95% CI: 30,0; 60,0) u chorych przyjmujących stałą dawkę, a obserwowana różnica była statystycznie istotna ($p=0,019$), podczas gdy różnica między dawką 500 j. a dawką 1000 j. nie była istotna, - mediana czasu od ostrego napadu HAE do całkowitego ustąpienia objawów po zastosowaniu preparatu Berinert® w dawce zależnej od masy ciała wynosiła 10,5 godzin (95% CI: 5,1; 29,4), a po oddaniu stałej dawki – 17,8 godzin (95%CI: 16,0; 27,0), a raportowana różnica była statystycznie istotna ($p=0,037$). Dostępne wyniki wskazały, że najkrótszy czas do rozpoczęcia ustępowania objawów HAE zapewnia osoczipochodny preparat C1-INH w dawce 20 j./kg m.c. (15 minut), następnie preparat C1-INH w stałej dawce oraz ikatybant (około 30-45 minut), a kolejno ekalantyd (około 1,5 godziny) i rekombinowany preparat C1-INH (2 godziny). W przypadku zastosowania osoczipochodnego C1-INH w dawce zależnej od masy ciała nie było konieczności ponownego podania leku. Powtórne podanie dawki było natomiast konieczne w 0-62% przypadkach ostrych napadów leczonych osoczipochodnym C1-INH w dawce 500 lub 1000 j. Największy odsetek ostrych napadów HAE wymagających ponownego podania leku (72%) obserwowano u chorych otrzymujących rekombinowany C1-INH w dawce 2100 j. Odsetek ostrych napadów HAE, które wymagały podania kolejnej dawki ikatybantu wynosił od 7 do 14% (badania FAST-1 i FAST2), a kolejnego podania ekalantylu – 10%.

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			Łącznie 3 pacjentów było intubowanych, w tym 1 chory, który otrzymał C1-INH w dawce 1000 j, drugi leczony był ikatybantem, a trzeci pacjent otrzymał ekalantyd. Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące zastosowania konestatu alfa i preparatów wybranych na komparatory w leczeniu ostrego napadu HAE i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.
Riedl 2015 [122] Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA	<u>Cel przeglądu:</u> Podsumowanie najważniejszych informacji z zakresu farmakokinetyki, farmakodynamiki i skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa dożylnego stosowania rekombinowanego preparatu C1-INH w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Przegląd opisowy. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> Przeszukano medyczną bazę danych PubMed z wykorzystaniem słów kluczowych: ("recombinant c1 esterase inhibitor" OR "recombinant C1 inhibitor") AND "hereditary angioedema". Przeszukano także listy bibliograficzne w zidentyfikowanych i pierwotnie uwzględnionych publikacjach. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - artykuły opublikowane w języku angielskim, - najnowsze publikacje będące badaniami klinicznymi, przeglądami dotyczącymi epidemiologii, etiologii i sposobów leczenia dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Nie zdefiniowano. <u>Oceniane interwencje:</u> - rekombinowany preparat C1-INH, - osoczopochodny preparat C1-INH, - inhibitor osoczowej kalikreiny, - antagonist receptoru B2 dla bradykininy.	W niniejszym przeglądzie opisano m.in. metody postępowania w ostrym napadzie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, krótkoterminowej profilaktyki napadów (np. przed mniejszymi zabiegami chirurgicznymi lub endoskopia), jak i długoterminowej profilaktyki mającej na celu zmniejszenie częstości i nasilenia kolejnych napadów HAE. Podkreślono, że do roku 2008 leczenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w USA ograniczone było do podawania świeżo mrożonego osocza, leków fibrynolitycznych, androgenów oraz leczenia wspomagającego. Aktualnie dostępnych jest 6 nowych preparatów, w tym 4 stosowane w leczeniu ostrych napadów HAE i 2 preparaty stosowane w profilaktyce, tj. preparaty zawierające osoczopochodny inhibitor C1 esteraazy (Cinryze® i Berinert®), rekombinowany C1-INH – konestat alfa (Ruconest®) oraz inhibitor osoczowej kalikreiny – ekalantyd i kompetycyjny antagonist receptoru B2 dla bradykininy – ikatybant ora atenuowany androgen – danazol. Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego oceniane było w ramach 3 randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych z podwójnym zamaskowaniem oraz 2 otwartych faz przedłużonych. W dwóch badaniach RCT i ich fazach przedłużonych oceniano efekty kliniczne konestatu alfa względem placebo: - badanie amerykańskie o akronimie C1 1205-01 (50 j./kg [n=12] lub 100 j./kg [n=13] rhC1-INH vs placebo [n=13]), - badanie europejskie o akronimie C1 1304-01 (100 j/kg rhC1-INH [n=16] vs placebo [n=16]). Wyniki zbiorczej analizy w oparciu o dane z ww. badań RCT wykazały istotnie statystycznie szybszy początek ustępowania objawów HAE w wyniku zastosowania konestatu alfa zarówno w dawce 50 j./ kg m.c. (122 minuty; p=0.013), jak i 100 j./ kg m.c. (66 minut; p<0,001) w porównaniu do placebo (495 minut). Ponadto, w trzecim badaniu RCT analizowano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów HAE w dawkach zależnych od masy ciała tj. dawce 50 j./ kg m.c. u chorych ważących do 84 kg, oraz dawce 4200 j. u chorych ważących powyżej 84 kg. Analiza pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim był czas (mediana) do rozpoczęcia ustępowania objawów wskazała na istotną statystycznie przewagę konestatu alfa względem placebo, zarówno w ocenie dokonanej za pomocą kwestionariusza TEQ (90 vs

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			152 minuty; $p=0,031$), jak i w skali VAS (75 vs 303 minuty; $p=0,003$). Skuteczność rekombinowanego preparatu C1-INH analizowano także w zakresie długoterminowej profilaktyki u pacjentów doświadczających częstych ostrych napadów HAE. W ramach otwartego badania pilotażowego lek podawano w dawce 50 j./ kg m.c. przez okres 8 tygodni. Obserwowano znaczne zmniejszenie częstości napadów (0,4 na tydzień), co sugeruje korzystne efekty konestatu alfa w postępowaniu profilaktycznym mimo krótkiego okresu półtrwania produktu i braku rejestracji produktu Ruconest® w takim wskazaniu. Podsumowując, wyniki dostępnych badań wskazują na uzyskanie szybkiej i utrzymującej się poprawy stanu klinicznego chorych po ostrym napadzie HAE w wyniku zastosowania rekombinowanego preparatu C1-INH tj. konestatu alfa. Wyniki badań RCT, jak i obserwacje z przedłużonych faz badań wskazują również na dobrą tolerancję preparatu, przy czym najczęstszym działaniem niepożądanym raportowanym w czasie leczenia były bóle głowy i zawroty głowy. Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące zastosowania konestatu alfa i preparatów wybranych na komparatory w leczeniu ostrego napadu HAE i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.
Nicola i wsp., 2019 [123] Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA	<u>Cel przeglądu:</u> Podsumowanie dostępnych informacji o nowych preparatach zarejestrowanych w Europie do stosowania w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Przegląd opisowy. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.	Przeszukane bazy danych: Przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie medycznej bazy danych PubMed w okresie od stycznia 2005 roku do sierpnia 2019 roku. Wykorzystano słowa kluczowe: „Hereditary angioedema treatment,” „HAE and C1- INH management,” „HAE and FXII management,” „HAE and treatment,” „HAE and biologics,” „HAE and gene therapy,” „HAE and molecular approach,” „HAE and trials,” „HAE and new therapies,” oraz „HAE and management.” Dodatkowo przeszukano rejestr badań klinicznych https://clinicaltrials.gov, a także strony internetowe agencji EMA i FDA. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania pierwotne i przeglądy prezentujące wyniki badań I, II i III fazy dotyczących leczenia dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (w 1	W zakresie leczenia ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego dostępne są aktualnie 3 strategie obejmujące: podanie egzogennych inhibitorów C1 esterazy (koncentraty C1-INH osoczipochodne lub rekombinowane), zastosowanie kompetycyjnego antagonisty receptora B2 dla bradykininy Ikatybantu) lub podanie inhibitora osoczkowej kalikreiny. W czasie ostatnich dekad agencje EMA i FDA zarejestrowały nowe preparaty do stosowania w leczeniu ostrych napadów HAE, które wykazują większą skuteczność kliniczną i cechują się lepszą tolerancją niż preparaty starszej generacji zawierające świeżo mrożone osocze lub androgeny (stosowanie androgenów wiązało się z wysoką częstością wirylizacji i uszkodzenia wątroby, a podawanie świeżo mrożonego osocza z wysokim ryzykiem transmisji infekcji). Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym mają aktualnie dostęp do: - leczenia tzw. na żądanie czyli natychmiastowego podania leku po wystąpieniu pierwszych objawów obrzęku. Do preparatów zarejestrowanych i wskazanych w leczeniu ostrych napadów HAE należą: osoczipochodne C1-INH tj. Beriner® i Cinryze®, rekombinowany C1-INH (Ruconest®), ikatybant będący antagonistą receptorów B2 oraz ekalantryd będący inhibitorem osoczkowej kalikreiny, - krótkoterminowej profilaktyki mającej na celu zapobieżenie ostrym napadom HAE przed inwazyjnymi zabiegami (np. stomatologicznymi, endoskopia, porodem itp.), w ramach której stosuje się osoczipochodny C1-INH – Cinryze®, - długoterminowej profilaktyki dedykowanej pacjentom, u których trudno osiągnąć kontrolę choroby. Głównym celem profilaktyki długoterminowej jest zmniejszenie ogólnej liczby i nasilenia napadów HAE, a w następstwie poprawa jakości życia pacjentów. W ramach

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		przypadku zaprezentowano wyniki badania <i>ex vivo</i>) <u>Kryteria wykluczenia:</u> Nie zdefiniowano. <u>Oceniane interwencje:</u> - osoczipochodne preparaty C1-INH, - rekombinowany preparat C1-INH, - antagonistę receptora B2 dla bradykininy, - ikatybant, - inhibitor kalikreiny – ekalantyd, - lanadelumab.	długoterminowej profilaktyki podaje się osoczipochodny C1-INH Cinryze®, a w USA także preparat Haegarda® - pierwszy koncentrat C1-INH podawany podskórnie (nieдоступny jeszcze w Unii Europejskiej). Z leków biologicznych do postępowania profilaktycznego zarejestrowany został lanadelumab będący pełnym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które selektywnie hamuje osoczwą kalikreinę. <u>Konestat alfa:</u> Ruconest® (rekombinowany ludzki C1-INH) został opracowany w celu zminimalizowania potencjalnego ryzyka infekcji przenoszonych w trakcie stosowania ludzkich preparatów osoczipochodnych. Substancją czynną preparatu Ruconest® jest konestat alfa, który jest glikoproteiną podobną do ludzkiego C1-INH, wytwarzaną metodą rekombinacji DNA w transgenicznych gatunkach królików, a następnie oczyszczaną z ich mleka. Jego sekwencja aminokwasowa stanowi analog endogennego ludzkiego inhibitora C1, posiadający krótszy okres półtrwania z powodu innego wzorca glikozylacji. Analiza zbiorcza dwóch badań RCT porównujących konestat alfa z placebo, wykazała znacząco krótszy czas do rozpoczęcia ustąpienia objawów ostrego ataku HAE, w grupie leczonej konestatem alfa. Mediana czasu w minutach wyniosła 66 min. do Ruconestu® 100 j./kg, 122 min. dla Ruconestu® 50 j./kg w porównaniu z 495 min. dla soli fizjologicznej, [odpowiednio $p < 0,001$ i $p = 0,013$ dla każdej dawki w porównaniu z placebo (sól fizjologiczna)]. Ruconest® przeciwwskazany jest u pacjentów z występującą w przeszłości lub podejrzeniem alergii na króliki. Autorzy przeglądu wskazali również na szereg terapii biologicznych i genowych, które są aktualnie na etapie badań przedklinicznych, takich jak np.: podanie dodatkowej pozachromosomalnej kopii genu SERPING1 do komórek u pacjentów z wrodzonym niedoborem inhibitora C1 za pomocą wektorów w postaci adenowirusów. Odnotowano wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące zastosowania konestatu alfa i preparatów wybranych na komparatory w leczeniu ostrego napadu HAE i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.
Longhurst 2018 [124] Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA	<u>Cel przeglądu:</u> Opracowanie rekomendacji z zakresu leczenia ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w oparciu o ustalenia grupy ekspertów HAWK. Przegląd opisowy.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> Przeprowadzono przegląd systematyczny literatury naukowej z wykorzystaniem słów kluczowych: "hereditary angioedema," "hereditary angioneurotic (o)edema," "hereditary angioedema," "C1 inhibitor deficiency," "C1 esterase inhibitor deficiency," oraz "therapy" we wrześniu 2016 roku. Uwzględniono również dodatkowe dowody, opublikowane w trakcie przygotowywania	Zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne oraz badania obserwacyjne, na których wynikach oparto przedstawione zalecenia: - koncentraty osoczipochodnego lub rekombinowanego inhibitora C1 esterazy (C1-INH; konestat alfa), ekalantyd lub ikatybant są skuteczne w leczeniu ostrych napadów HAE, - wybór najskuteczniejszego leczenia uzależniony jest od indywidualnej sytuacji pacjenta, - skuteczność określonego preparatu u jednego pacjenta może różnić się w czasie poszczególnych napadów, - słabe dowody naukowe wskazują, że wyższe dawki C1-INH powodują szybszą i silniejszą odpowiedź na leczenie - wcześniejsze rozpoczęcie leczenia wiąże się ze zmniejszeniem czasu trwania obrzęku, - wcześniejsze leczenie może redukować ból oraz upośledzenie czynnościowe związane z

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski									
	<u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z ostrymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.	przeglądu. <u>Kryteria włączenia badań:</u> Nie zdefiniowano. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Nie zdefiniowano. <u>Oceniane interwencje:</u> - preparaty C1-INH (osoczipochodne i rekombinowany), - inhibitor osoczowej kalikreiny , - antagonistą receptora B2 dla bradykininy.	obrzękiem, - wymagane jest przeprowadzenie testu diagnostycznego wystąpienia napadu, - leczeniem z wyboru u pacjentek w ciąży z ostrym napadem HAE jest stosowanie osoczipochodnych inhibitorów C1 esterazy, - brak jest danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa podawania rekombinowanego C1-INH (konestatu alfa) kobietom w ciąży, niemniej nie ma przesłanek do określenia preparatu jako przeciwwskazanego ze względu na profil bezpieczeństwa, - należy unikać stosowania ekalantrydu i ıkatybantu u pacjentek w ciąży oraz w okresie karmienia piersią, - leczeniem z wyboru w ostrym napadzie HAE u dzieci przed okresem dojrzewania są osoczipochodne inhibitory C1 esterazy, - brak jest danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa podawania rekombinowanego C1-INH (konestatu alfa) dzieciom przed okresem dojrzewania, niemniej nie ma przesłanek do określenia preparatu jako przeciwwskazanego ze względu na profil bezpieczeństwa. Podsumowując, dostęp do skutecznej terapii ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego umożliwia pacjentom oraz lekarzom optymalizację czasu leczenia oraz zmianę modelu leczenia polegającego na zapobieganiu zgonu i łagodzeniu bolesnych objawów na takie, które redukuje wczesne objawy i umożliwia normalne funkcjonowanie chorych w społeczeństwie oraz zmniejsza psychologiczne i ekonomiczne obciążenie chorobą Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące zastosowania konestatu alfa i preparatów wybranych na komparatory w leczeniu ostrego napadu HAE i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.									
Burnham i Reinert. 2020 [125] Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA	Cel przeglądu: Określenie potencjalnego ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych związanych ze stosowaniem inhibitorów esterazy C1 (C1-INH). Przegląd opisowy. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Chorzy z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym leczeni inhibitorami esterazy C1.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> W styczniu 2020 roku przeprowadzono systematyczny przegląd medycznych baz danych (PubMed, Scopus, ProQuest), zgodny z zaleceniami PRISMA. Przeprowadzono także ręczne przeszukiwanie referencji zidentyfikowanych publikacji. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania otwarte; - randomizowane badania kliniczne; - badania przekrojowe; - badania kliniczne i obserwacyjne. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - artykuły niedostępne w języku	W sumie 13 badań spełniło kryteria włączenia do opracowania i obejmowały one łącznie 1 716 pacjentów otrzymujących co najmniej jedną dawkę C1-INH. Spośród 13 artykułów spełniających kryteria włączenia, 7 zostało wcześniej omówionych w przeglądzie z 2014 roku obejmującym publikacje dotyczące ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u chorych stosujących C1-INH. W sumie w uwzględnionych w analizie badaniach udokumentowano tylko 41 przypadków zakrzepicy. Większość z nich stanowiła żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. VTE). Ostrzeżenie o zdarzeniach zakrzepowo-zatorowych znajduje się w informacjach dotyczących przepisywania wszystkich C1-INH zatwierdzonych przez <i>Food and Drug Administration</i> (FDA). Częstość występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w poszczególnych badaniach włączonych do niniejszej analizy przedstawiono w poniższej tabeli. <table><tr><th>Typ badania</th><th>Pacjenci otrzymujący C1-INH, N</th><th>Pochodzenie C1-INH</th><th>Dawkowanie C1-INH</th><th>Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe</th></tr></table>					Typ badania	Pacjenci otrzymujący C1-INH, N	Pochodzenie C1-INH	Dawkowanie C1-INH	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe
Typ badania	Pacjenci otrzymujący C1-INH, N	Pochodzenie C1-INH	Dawkowanie C1-INH	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe								

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski				
		angielskim; - badania nieopublikowane; - badania na zwierzętach; - badania <i>in vitro</i> . <u>Oceniane interwencje:</u> Inhibitory C1 esteraazy	Raport dotyczący użycia pozarejestacyjnego (ang. <i>off-label</i>)	13	pdC1-INH	Do 500 IU/kg	Zdarzenia odnotowano u wszystkich noworodków/ w populacji neonatologicznej. 9 przypadków zakończyło się zgonem.
			Randomizowane badanie kliniczne	12	pdC1-INH	100 IU/kg 60 minut przed CPB	Brak zdarzeń występujących w populacji neonatologicznej
			Otwarta, przedłużona faza badania wielośrodowego	146	pdC1-INH	1 000 IU/kg co 3-7 dni przez czas wynoszący maksymalnie 2,6 roku	5 zdarzeń występujących u 5 pacjentów, z których żadne nie zostało uznane za związane z zastosowanym leczeniem
			Retrospektywna analiza danych	71	pdC1-INH	Dawki zgodne z zalecanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego	10 zdarzeń związanych z C1-INH
			Analiza podgrupy pacjentów z randomizowanego badania klinicznego C1 1205-01	18	rhC1-INH	Pojedyncza dawka w zakresie 50-100 IU/kg	rhC1-INH nie zmieniał znacząco parametrów krzepnięcia ani nie był związany z podwyższoną częstością występowania zakrzepicy, z wyjątkiem wzrostu aPTT (pozostał w prawidłowym zakresie)
			Badanie przekrojowe oparte na ankiecie	856	Nieznany	Brak informacji dotyczących dawkowania	5 zdarzeń zgłoszonych przez lekarzy, przy czym 3 z 5 pacjentów miało założony na stałe cewnik

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski				
			Otwarte, wielośrodkowe badanie fazy IV	20	pdC1-INH	1 500, 2 000 lub 2 500 IU co 3-4 dni	Brak zdarzeń (okres obserwacji do 48 tygodni)
			Retrospektywna analiza danych	60*	pdC1-INH	Brak informacji dotyczących dawkowania	Wymieniono 3 zdarzenia wraz z 1 raportem o podwyższonych czynnikach krzepnięcia
			Wielośrodkowe badanie obserwacyjne oparte na danych z rejestru	296	pdC1-INH	3,4-37,8 IU/kg (mediana: 13,0 IU/kg)	2 zdarzenia występujące w 9 148 infuzjach (0,002 zdarzenia/infuzję); 1 z zdarzenie uznano za niezwiązane z ostatnią dawką, która miała miejsce 8 miesięcy wcześniej
			Jednośrodkowe badanie pilotażowe	26	pdC1-INH	20 IU/kg 2 razy w tygodniu przez 6 miesięcy	1 zdarzenie w 5 miesiącu badania
			Retrospektywne badanie kohortowe	104	pdC1-INH	Średnia dawka 573,59 IU/podanie	2 zdarzenia odnotowane u osób, które otrzymały C1-INH i 3 zdarzenia u osób z grupy kontrolnej (0,0019 zdarzenia/100 osobo-lat u leczonych C1-INH i 0,0211 zdarzenia/100 osobo-lat u pacjentów nieleczonych; 1 zdarzenie występujące w grupie C1-INH, wystąpiło 7 miesięcy po ostatniej dawce leku
			Wielośrodkowe badanie obserwacyjne oparte na danych z rejestru	23	pdC1-INH	Średnia dawka 8,8 IU/kg	841 infuzji C1-INH; u 23 pacjentów w wieku ≥ 65 lat nie zaobserwowano żadnych zdarzeń

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski				
			Randomizowane badanie kliniczne kontrolowane placebo	71	pdC1-INH	Stać dawka 2 000 IU/kg dwa razy w tygodniu	Brak zdarzeń w okresie 9 miesięcy
IU – jednostki międzynarodowe.							
Podsumowując, wyniki badań uwzględnionych w niniejszym przeglądzie wykazały, że ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów przyjmujących C1-INH jest niskie.							
Czynniki ryzyka, które zostały omówione w analizowanych badaniach, były zgodne z podanymi w ulotkach leków zawierających C1-INH. W publikacjach wymieniono również inne czynniki ryzyka, takie jak konieczność przeprowadzenia krążenia pozaustrojowego i ucisk żylny. Wykazano jednak także, że pacjenci z wieloma podstawowymi czynnikami ryzyka tolerują analizowane środki bez powikłań.							
W opinii eksperta przedstawionej w opisywanej publikacji, w dostępnej literaturze istnieje znaczna niejednorodność dotycząca zarówno projektów badań, jak i raportowania danych, dlatego interpretacja ryzyka zakrzepicy jest trudna. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe są rzadko opisywane w piśmiennictwie i wydaje się mało prawdopodobne, aby wystąpiły u pacjentów bez podstawowych czynników ryzyka (przede wszystkim przedstawionych w ulotkach i informacjach dotyczących leków zawierających C1-INH).							
Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące zastosowania konestatu alfa i preparatów wybranych na komparatory w leczeniu ostrego napadu HAE i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.							

pdC1-INH - osoczo pochodny inhibitor esterazy C1 1; IU- jednostki międzynarodowe; rhC1-INH - rekombinowany ludzki inhibitor esterazy C 1; aPTT - czas częściowej tromboplastyny po aktywacji;
 *Osoby, które zostały zidentyfikowane w badaniach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, w których zdarzenia były dobrowolnie zgłaszane w systemie monitorowania zdarzeń niepożądanych.

Tabela 150. Metodyka i wyniki analiz zbiorczych, opartych na badaniach oceniających efektywność konestatu alfa w leczeniu pacjentów z ostrymi atakami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Referencja	Populacja i interwencja	Badania uwzględnione w analizie	Najważniejsze wyniki i wnioski
Suez i wsp., 2012 [126]* (opisano w oparciu o	<u>Populacja</u> Pacjenci z dziedzicznym	4 badania dotyczące zastosowania konestatu alfa w	<u>Skuteczność</u> Mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów napadu dla dawki konestatu alfa 50

Referencja	Populacja i interwencja	Badania uwzględnione w analizie	Najważniejsze wyniki i wnioski																								
abstrakt konferencyjny)	obrzękiem naczynioruchowym, N=98 (207 ataków) <u>Interwencja</u> Rekombinowany C1-INH(konestat alfa) Dawkowanie (w przeliczeniu na liczbę leczonych ataków): - 12/207 (6%): 100 j./ kg - 85/207 (41%): 50 j./ kg, - 110/207 (53%): 2100 j. (18-40 j./ kg)	leczeniu napadów obrzęku naczynioruchowego przeprowadzone w Ameryce Północnej, Argentynie, Europie i Izraelu. Brak informacji o metodyce włączonych badań (tj. RCT/OLE itp.) Pod uwagę brano dane dotyczące ataków brzusznych	j./ kg wynosiła 36 minut (1 - 3 kwartył: 22 - 64). Nie zgłoszono żadnego niepowodzenia leczenia i żaden z napadów leczonych konestatem alfa nie nawrócił. Skuteczność leczenia pacjentów leczonych z powodu pierwszego napadu była podobna do pacjentów leczonych z powodu wielu napadów. <u>Bezpieczeństwo</u> Nie analizowano profilu bezpieczeństwa <u>Wnioski</u> Konestat alfa w dawce 50 j./ kg był skuteczny w zakresie leczenia ostrych napadów HAE w obrębie brzucha.																								
Riedl i wsp., 2017 [127]/ 2015[128], (opisano na podstawie publikacji pełnotekstowej i abstraktu konferencyjnego)	<u>Populacja</u> Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym z atakami obejmującymi górne drogi oddechowe, N=34 (45 ataków). <u>Interwencja</u> Rekombinowany C1-INH (konestat alfa) w średniej dawce 53,4 j./kg m.c. (zakres: 22–100 j).	3 badania kliniczne (w każdym przypadku fazy RCT i OLE) o akronimach: - C1-1205 (NCT00225147) - C1-1304 (NCT00262301), - C1-1310 (NCT01188564). Pod uwagę brano dane dotyczące ataków z zajęciem górnych dróg oddechowych.	<u>Skuteczność</u> Zestawienie wyników analizy zbiorczej w zakresie najważniejszych punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli. Czas do początku ustępowania objawów definiowany był jako pierwszy moment, w którym ogólna ocena nasilenia w skali VAS zmniejszyła się o ≥ 20 mm w stosunku do wartości wyjściowej w 2 kolejnych punktach czasowych. Czas do wystąpienia minimalnych objawów, definiowano jako punkt czasowy, w którym ogólny wynik w skali VAS wyniósł 20 mm. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Typ ataku z zajęciem górnych dróg oddechowych</th><th>Liczba ataków</th><th>Czas do początku ustępowania objawów ataku, mediana (95%CI), [min]</th><th>Czas do wystąpienia minimalnych objawów ataku, mediana (95%CI), [min]</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Jakikolwiek atak (n=34)</td><td>45</td><td>67,0 (60-120)</td><td>272,5 (240-738)</td></tr> <tr> <td>Pierwszy atak (n=32)</td><td>32</td><td>91,5 (62-120)</td><td>243,0 (240-728)</td></tr> <tr> <td>Kolejny atak (n=5)</td><td>10</td><td>63,5 (37-481)</td><td>900,0 (240-NE)</td></tr> <tr> <td>Atak z wyjściową oceną możliwości prawidłowego oddychania w skali VAS ≥ 50 mm (n=12)</td><td>15</td><td>105,0 (67-125)</td><td>327,0 (240-NE)</td></tr> <tr> <td>Atak z wyjściową oceną prawidłowego połykania w skali VAS ≥ 50 mm (n=34)</td><td>44</td><td>66,0 (60-120)</td><td>245,0 (240-738)</td></tr> </tbody> </table>	Typ ataku z zajęciem górnych dróg oddechowych	Liczba ataków	Czas do początku ustępowania objawów ataku, mediana (95%CI), [min]	Czas do wystąpienia minimalnych objawów ataku, mediana (95%CI), [min]	Jakikolwiek atak (n=34)	45	67,0 (60-120)	272,5 (240-738)	Pierwszy atak (n=32)	32	91,5 (62-120)	243,0 (240-728)	Kolejny atak (n=5)	10	63,5 (37-481)	900,0 (240-NE)	Atak z wyjściową oceną możliwości prawidłowego oddychania w skali VAS ≥ 50 mm (n=12)	15	105,0 (67-125)	327,0 (240-NE)	Atak z wyjściową oceną prawidłowego połykania w skali VAS ≥ 50 mm (n=34)	44	66,0 (60-120)	245,0 (240-738)
Typ ataku z zajęciem górnych dróg oddechowych	Liczba ataków	Czas do początku ustępowania objawów ataku, mediana (95%CI), [min]	Czas do wystąpienia minimalnych objawów ataku, mediana (95%CI), [min]																								
Jakikolwiek atak (n=34)	45	67,0 (60-120)	272,5 (240-738)																								
Pierwszy atak (n=32)	32	91,5 (62-120)	243,0 (240-728)																								
Kolejny atak (n=5)	10	63,5 (37-481)	900,0 (240-NE)																								
Atak z wyjściową oceną możliwości prawidłowego oddychania w skali VAS ≥ 50 mm (n=12)	15	105,0 (67-125)	327,0 (240-NE)																								
Atak z wyjściową oceną prawidłowego połykania w skali VAS ≥ 50 mm (n=34)	44	66,0 (60-120)	245,0 (240-738)																								

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Populacja i interwencja	Badania uwzględnione w analizie	Najważniejsze wyniki i wnioski																													
			<u>NE – wartość niemożliwa do oszacowania.</u> <u>Bezpieczeństwo</u> Leczenie konestatem alfa było dobrze tolerowane. Łącznie zgłoszono 15 zdarzeń niepożądanych u 9 (26,5%) pacjentów (10 z 45 ataków [22,2%]). Żadne zdarzenie nie występowało u >1 pacjenta (z wyjątkiem ataku HAE uznanego za zdarzenie niepożądane [n=2]). U 1 pacjenta wystąpiło zdarzenie niepożądane (umiarkowany napad gardłowo-krtaniowy HAE), które uznano za ciężkie, ponieważ pacjent był leczony konestatem alfa w warunkach szpitalnych (czas do początku ustąpienia objawów - 63 minuty). Nie zgłoszono innych ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano przypadków nadwrażliwości lub reakcji alergicznych, przeciwciał neutralizujących, zdarzeń zakrzepowych i/ lub zakrzepowo-zatorowych ani klinicznie znaczących zmian w wynikach badań laboratoryjnych. <u>Wnioski</u> Zbiorcza analiza danych z badań klinicznych potwierdza skuteczność konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów HAE z zajęciem górnych dróg oddechowych																													
Baker i wsp., 2018 [129]/ 2017[130] (opisano na podstawie publikacji pełno tekstowej i abstraktu konferencyjnego)	<u>Populacja</u> Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym leczeni konestatem alfa, N=127 (412 ataków), Pacjenci w grupie placebo: N=43. <u>Interwencja</u> Rekombinowany C1-INH (konestat alfa): - badanie C1-1205: 50 j//kg lub 100 j./kg; - badanie C1-1310 - 50 j./kg w przypadku pacjentów o masie ciała <84 kg lub 4200 j przy masie ciała ≥84 kg.	2 badania kliniczne (w każdym przypadku fazy RCT i OLE) o akronimach: - C1-1205 (NCT00225147), - C1-1310 (NCT01188564)	<u>Skuteczność</u> Zestawienie wyników analizy zbiorczej w zakresie czasu do złagodzenia objawów (minuty; definiowany jako obniżenie oceny o ≥20 mm w stosunku do wartości wyjściowej na 100-milimetrowej wizualnej skali analogowej w dwóch kolejnych punktach czasowych) przedstawiono w poniższej tabeli. <table><tr><th rowspan="2">Lokalizacja ataku</th><th colspan="2">Konestat alfa (50 mg/kg m.c.)</th><th colspan="2">Placebo</th></tr><tr><th>Liczba ataków</th><th>Mediana (95%CI) [minuty]</th><th>Liczba ataków</th><th>Mediana (95%CI) [minuty]</th></tr><tr><td>Brzuch</td><td>194</td><td>60,0 (47,0-62,0)</td><td>15</td><td>240,0 (45,0-729,0)</td></tr><tr><td>Obwodowy</td><td>169</td><td>105,0 (90,0-120,0)</td><td>17</td><td>303,0 (180,0-720,0)</td></tr><tr><td>Twarz i górne drogi oddechowe</td><td>36</td><td>64,5 (60,0-120,0)</td><td>6</td><td>306,0 (30,0-495,0)</td></tr><tr><td>Układ moczowo-płciowy</td><td>13</td><td>119,0 (40,0-270,0)</td><td>1</td><td>320,0 (NC)</td></tr></table>	Lokalizacja ataku	Konestat alfa (50 mg/kg m.c.)		Placebo		Liczba ataków	Mediana (95%CI) [minuty]	Liczba ataków	Mediana (95%CI) [minuty]	Brzuch	194	60,0 (47,0-62,0)	15	240,0 (45,0-729,0)	Obwodowy	169	105,0 (90,0-120,0)	17	303,0 (180,0-720,0)	Twarz i górne drogi oddechowe	36	64,5 (60,0-120,0)	6	306,0 (30,0-495,0)	Układ moczowo-płciowy	13	119,0 (40,0-270,0)	1	320,0 (NC)
Lokalizacja ataku	Konestat alfa (50 mg/kg m.c.)		Placebo																													
	Liczba ataków	Mediana (95%CI) [minuty]	Liczba ataków	Mediana (95%CI) [minuty]																												
Brzuch	194	60,0 (47,0-62,0)	15	240,0 (45,0-729,0)																												
Obwodowy	169	105,0 (90,0-120,0)	17	303,0 (180,0-720,0)																												
Twarz i górne drogi oddechowe	36	64,5 (60,0-120,0)	6	306,0 (30,0-495,0)																												
Układ moczowo-płciowy	13	119,0 (40,0-270,0)	1	320,0 (NC)																												

Referencja	Populacja i interwencja	Badania uwzględnione w analizie	Najważniejsze wyniki i wnioski																									
			<table><tr><td>Łącznie</td><td>412</td><td>-</td><td>39</td><td>-</td></tr></table> NC – niemożliwe do obliczenia. Gdy brano pod uwagę tylko napady HAE z zajęciem twarzy, mediana czasu do początku ustąpienia objawów wynosiła 158,0 minut. <u>Bezpieczeństwo</u> Nie analizowano profilu bezpieczeństwa <u>Wnioski</u> Konestat alfa w dawce 50 j./ kg był skuteczniejszy niż placebo w zakresie skrócenia mediany czasu do początku złagodzenia objawów ostrych napadów HAE, niezależnie od lokalizacji ataku.	Łącznie	412	-	39	-																				
Łącznie	412	-	39	-																								
Reshef i wsp., 2012 [131]* (opisano na podstawie abstraktu konferencyjnego)	<u>Populacja</u> Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, N=141 (403 ataki) <u>Interwencja</u> Rekombinowany C1-INH (konestat alfa) w dawce 50 j./kg, 100 j./kg lub 2 100 j.	2 badania kliniczne (w każdym przypadku fazy RCT i OLE).	<u>Skuteczność</u> Zestawienie wyników analizy zbiorczej w zakresie najważniejszych punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli. Czas do początku ustąpienia objawów definiowano jako redukcję wyniku w skali VAS ≥20 mm w stosunku do wartości wyjściowej, podczas gdy czas do wystąpienia minimalnych objawów określany był w oparciu o wyniki VAS <20 mm we wszystkich lokalizacjach ataków. Odpowiedź kliniczną definiowano jako ustąpienie objawów w ciągu 4 godzin od podania konestatu alfa, a nawrót jako wystąpienie objawów w ciągu 24 godzin od początkowej poprawy. <table><tr><th colspan="2">Punkt końcowy</th><th>Konestat alfa (50 j./kg m.c.)</th><th>Placebo</th></tr><tr><td rowspan="4">Czas do początku ustępowania objawów, mediana, [min]</td><td>Niezależnie od lokalizacji</td><td>60</td><td>495</td></tr><tr><td>Ataki brzuszne</td><td>36</td><td>b.d.</td></tr><tr><td>Ataki z zajęciem twarzy i górnych dróg oddechowych</td><td>65</td><td>b.d.</td></tr><tr><td>Ataki obwodowe</td><td>84</td><td>b.d.</td></tr><tr><td colspan="2">Czas do wystąpienia minimalnych objawów, mediana, [min]</td><td>240</td><td>1 210</td></tr><tr><td colspan="2">Odpowiedź kliniczna, [%]</td><td>96%</td><td>41%</td></tr></table> Nie odnotowano nawrotów ataków HAE. <u>Bezpieczeństwo</u> Nie zaobserwowano żadnych związanych z zastosowanym lekiem ciężkich zdarzeń	Punkt końcowy		Konestat alfa (50 j./kg m.c.)	Placebo	Czas do początku ustępowania objawów, mediana, [min]	Niezależnie od lokalizacji	60	495	Ataki brzuszne	36	b.d.	Ataki z zajęciem twarzy i górnych dróg oddechowych	65	b.d.	Ataki obwodowe	84	b.d.	Czas do wystąpienia minimalnych objawów, mediana, [min]		240	1 210	Odpowiedź kliniczna, [%]		96%	41%
Punkt końcowy		Konestat alfa (50 j./kg m.c.)	Placebo																									
Czas do początku ustępowania objawów, mediana, [min]	Niezależnie od lokalizacji	60	495																									
	Ataki brzuszne	36	b.d.																									
	Ataki z zajęciem twarzy i górnych dróg oddechowych	65	b.d.																									
	Ataki obwodowe	84	b.d.																									
Czas do wystąpienia minimalnych objawów, mediana, [min]		240	1 210																									
Odpowiedź kliniczna, [%]		96%	41%																									

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Populacja i interwencja	Badania uwzględnione w analizie	Najważniejsze wyniki i wnioski		
			niepożądanych, ani reakcji nadwrażliwości <u>Wnioski</u> Konestat alfa wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu powtarzających się napadów HAE dla wszystkich badanych dawek (w tym 50 U / kg). Nie wykazano dodatkowych korzyści klinicznych przy dawkach większych niż 50 j./kg. Konestat alfa był ogólnie bezpieczny i dobrze tolerowany.		
Riedl i wsp., 2014 [132]* (opisano na podstawie abstraktu konferencyjnego)	<u>Populacja</u> Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczyńioruchowym[®], N=145 (badania RCT: randomizacja do grupy przyjmującej konestat alfa lub placebo). W fazach OLE pacjenci przyjmowali konestat alfa. Dostępne dane dotyczące stosowania konestatu alfa obejmowały 171 chorych (449 ataków). <u>Interwencja</u> Rekombinowany C1-INH (konestat alfa) w dawce 50-100 j./kg lub 2 100 j./kg	3 badania kliniczne (w każdym przypadku fazy RCT i OLE).	<u>Skuteczność</u> Minimalne objawy definiowano jako wynik poniżej 20 mm na skali VAS. Mediana czasu do wystąpienia minimalnych objawów u pacjentów z grupy leczonej konestatem alfa w dawce 50 j./ kg, badanych w fazach RCT 2 z włączonych badań wynosił 240 i 247 min., co stanowiło czas statystycznie istotnie krótszy (p<0,05), w porównaniu do podawania placebo. W 2 fazach otwartych średni czas do wystąpienia minimalnych objawów wynosił 240 i 243 minut w grupie przyjmującej konestat alfa w dawce 50 j./ kg. <u>Bezpieczeństwo</u> Nie analizowano profilu bezpieczeństwa <u>Wnioski</u> Leczenie konestatem alfa skutkowało skróceniem czasu trwania objawów ostrego ataku HAE w porównaniu do placebo.		
Bernstein i wsp., 2017 [133]/ Li i wsp., 2014 [134] (opisano na podstawie publikacji pełnotekstowej i abstraktu konferencyjnego)	<u>Populacja</u> Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczyńioruchowym, N=127 (446 ataków) <u>Interwencja</u> Rekombinowany C1-INH (konestat alfa) w dawce 50 j//kg	2 badania kliniczne (w każdym przypadku fazy RCT i OLE): - badanie z Ameryki Północnej (NCT00225147), - badanie międzynarodowe (NCT01188564)	<u>Skuteczność</u> Zestawienie wyników analizy zbiorczej w zakresie najważniejszych punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli. Czas do początku ustąpienia objawów definiowano jako redukcję wyniku w skali VAS ≥20 mm w stosunku do wartości wyjściowej, w 2 kolejnych punktach czasowych. Czas do wystąpienia minimalnych objawów określany był w oparciu o wyniki VAS <20 mm we wszystkich lokalizacjach ataków. Trwała odpowiedź na leczenie stwierdzana była w przypadku, gdy brak było zwiększenia o ≥20 mm względem minimalnego wyniku VAS w czasie pierwszych 4 godz. do 24 godz. po podaniu konestatu alfa. <table><tr><td>Punkt końcowy</td><td>Konestat alfa</td></tr></table>	Punkt końcowy	Konestat alfa
Punkt końcowy	Konestat alfa				

Referencja	Populacja i interwencja	Badania uwzględnione w analizie	Najważniejsze wyniki i wnioski		
			Czas do początku ustępowania objawów ataku, mediana (95%CI), [min]		(50 j./kg m.c.)
				Niezależnie od lokalizacji	75,0 (65,0-80,0)
				Obwodowe	105,0 (90,0-120,0)
				Twarz	158,0 (90,0-330,0)
				Zajęcie układu moczowo-płciowego	119,0 (40,0-270,0)
				Brzuszne	60,0 (47,0-62,0)
				Zajęcie górnych dróg oddechowych	92,5 (31,0-180,0)
			Czas do wystąpienia minimalnych objawów ataku, mediana (95%CI), [min]	Niezależnie od lokalizacji	240,0 (179,0-243,0)
				Obwodowe	250,0 (240,0-270,0)
				Twarz	480,0 (120,0-1440,0)
				Zajęcie układu moczowo-płciowego	970,0 (101,0-1440,0)
				Brzuszne	124,0 (120,0-145,0)
				Zajęcie górnych dróg oddechowych	208,0 (92,0-300,0)
			Odsetek pacjentów z odpowiedzią na konestat alfa [%]	Brzuszne	94,9
				Obwodowe	90,5
				Twarz	61,5
				Zajęcie układu moczowo-płciowego	72,7
			Brak nawrotu napadu lub nowego ataku HAE w ciągu 72 godzin od podania konestatu alfa, [%]	Zajęcie górnych dróg oddechowych	85,7
				Atak 1	96,4
				Atak 2	92,5
				Atak 3	90,6

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Populacja i interwencja	Badania uwzględnione w analizie	Najważniejsze wyniki i wnioski						
			<table><tr><td></td><td>Atak 4</td><td>100</td></tr><tr><td></td><td>Atak 5</td><td>95,0</td></tr></table> W grupie pacjentów kwalifikujących się do otrzymania więcej niż 1 dawki konestatu alfa (tj. u których nie doszło do złagodzenia objawów w ciągu 4 godzin od początkowego podania pierwszej dawki leku w fazie RCT badania w Ameryce Północnej lub fazie OLE w którymkolwiek badaniu; 435 z 446 napadów) , 405 napadów (93,1%) odpowiedziało na pojedynczą dawkę konestatu alfa i nie wymagało podania dodatkowych dawek. <u>Bezpieczeństwo</u> Nie analizowano profilu bezpieczeństwa <u>Wnioski</u> Wyniki analizy zbiorczej potwierdziły skuteczność konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów HAE, także w atakach wielokrotnych, z trwałą (≥3 dni) odpowiedzią na podane leczenie.		Atak 4	100		Atak 5	95,0
	Atak 4	100							
	Atak 5	95,0							
Hofman i wsp., 2014 [135]	<u>Populacja</u> Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, N=68 <u>Interwencja</u> Rekombinowany C1-INH (konestat alfa), brak danych dotyczących dawkowania	2 badania RCT (kontrolowane placebo)	<u>Skuteczność</u> U 20% analizowanych pacjentów bezobjawowych odnotowano podwyższony poziom CRP. Na początku ataku (p = 0,049) i przez następne 24 godz. poziom CRP ulegał statystycznie istotnemu podwyższeniu (p = 0,002) u pacjentów z lokalizacją brzuszną. Poziomy CRP odnotowywane po napadzie były istotnie wyższe u chorych z napadami brzuszными, w porównaniu do innych lokalizacji (p = 0,034). Poziom CRP 1. dnia oraz 7. i 22. dnia nie różniły się istotnie pomiędzy pacjentami, którzy otrzymywali sól fizjologiczną (placebo) a przyjmującymi konestat alfa (p=0,516 dla dnia 1. p=0,267 dla dnia 7. i p=0,993 dla dnia 22.). <u>Bezpieczeństwo</u> Nie analizowano profilu bezpieczeństwa <u>Wnioski</u> Poziomy CRP były podwyższone u znacznego odsetka bezobjawowych pacjentów z HAE, a dodatkowo zwiększają się one w sposób znaczący podczas ataków w obrębie brzucha. Dane te sugerują występowanie stanów zapalnych o niskim nasileniu u pacjentów z HAE, jak również fakt, iż czynnik indukujący atak działa na organizm chorego jeszcze przed wystąpieniem objawów napadu.						

Referencja	Populacja i interwencja	Badania uwzględnione w analizie	Najważniejsze wyniki i wnioski								
Baker i wsp., 2017 [136]	<u>Populacja</u> Pacjenci w wieku nastoletnim (14-17 lat) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, N=16. <u>Interwencja</u> Rekombinowany C1-INH (konestat alfa): <i>C1 1205-01:</i> - RCT: 50 lub 100 j./kg m.c. (pojedyncza dawka, - OLE: 50 j./kg m.c. pojedyncza dawka z opcją podania dawki dodatkowej w tym samym ataku. <i>C1 1304:</i> - RCT: 100 j./kg m.c. (pojedyncza dawka), - OLE: 2100 j (pojedyncza dawka z opcją powtórzenia lub podania dawki 4 200 j. w tym samym ataku).	2 badania kliniczne (w każdym przypadku fazy RCT i OLE) o akronimach: - C11205-01, - C1 1304-01	<u>Skuteczność (dla dawki 50 j/kg)</u> Zestawienie wyników analizy zbiorczej w zakresie najważniejszych punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli. Czas do początku ustępowania objawów definiowano jako redukcję wyniku w skali VAS o ≥20 mm, a czas do minimalnych objawów jako uzyskanie wyniku VAS <20 mm. <table><tr><th>Punkt końcowy</th><th>Konestat alfa (50 j./kg)</th></tr><tr><td>Liczba ataków, n</td><td>25</td></tr><tr><td>Czas do początku ustępowania objawów, mediana (95%CI), [min]</td><td>37,0 (31,-60,0)</td></tr><tr><td>Czas do minimalnych objawów, mediana (95%CI), [min]</td><td>116,0 (60,0-141,0)</td></tr></table> Spośród 25 ataków leczonych 50 j./kg konestatu alfa tylko 2 (8,0%) wymagały podania dodatkowej dawki leku (50 j./kg). <u>Bezpieczeństwo (dla wszystkich dawek)</u> Leczenie konestatem alfa było ogólnie dobrze tolerowane. Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 6 (37,5%) pacjentów, przy czym wszystkie miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Ból głowy i gardła wystąpiły u 2 pacjentów (dla każdego zdarzenia). Odnotowano także (każde u 1 chorego: ból brzucha, niedokrwistość, infekcję ucha, zwiększony wskaźnik sedymentacji krwinek czerwonych, grypę, wysypkę plamisto-grudkową, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, nudności, torbiel jajnika, pokrzywkę, zawroty głowy). 1 pacjent (po leczeniu ataku 5.) doświadczył 1 zdarzenia niepożądanego uznanego za związane z przyjmowanym leczeniem (nudności i zawroty głowy), które ustąpiło bez dodatkowego leczenia lub następstw zdrowotnych. Wszystkie inne zdarzenia niepożądane uznano za niezwiązane z przyjmowaniem konestatu alfa. Nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych, anafilaksji ani przerwania badania/ leczenia w związku ze zdarzeniami niepożądanymi. Brak było klinicznie znaczących odstępstw od wartości wyjściowych w parametrach laboratoryjnych. Ponadto u żadnego pacjenta nie wystąpiły przeciwciała przeciw osoczonemu C1-INH, konestatowi alfa lub zanieczyszczeniom związanym z gospodarzem. U 2 pacjentów przeciwciała odnotowane zostały wyjściowo (1 - IgM przeciw konestatowi alfa i osoczonemu C1-INH i 1 – przeciwciała przeciwko zanieczyszczeniom związanym z gospodarzem).	Punkt końcowy	Konestat alfa (50 j./kg)	Liczba ataków, n	25	Czas do początku ustępowania objawów, mediana (95%CI), [min]	37,0 (31,-60,0)	Czas do minimalnych objawów, mediana (95%CI), [min]	116,0 (60,0-141,0)
	Punkt końcowy	Konestat alfa (50 j./kg)									
Liczba ataków, n	25										
Czas do początku ustępowania objawów, mediana (95%CI), [min]	37,0 (31,-60,0)										
Czas do minimalnych objawów, mediana (95%CI), [min]	116,0 (60,0-141,0)										

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Populacja i interwencja	Badania uwzględnione w analizie	Najważniejsze wyniki i wnioski
			<u>Wnioski</u> Konestat alfa był skuteczny i dobrze tolerowany wśród nastolatków z HAE.

RCT-randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. *randomised controlled trial*); OLE – przedłużona faza otwarta (ang. *open label extension*); C1-INH – inhibitor C1 esterazy; m.c. – masa ciała; NC – brak możliwości wykonania obliczenia (ang. *non calculable*); VAS – wizualna skala analogowa (ang. *visual analog scale*); NE - brak możliwości oszacowania (ang. *not estimable*); HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*); CRP – białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein*); *brak charakterystyki populacji pacjentów włączonej do badania.

Tabela 151. Charakterystyka populacji pacjentów włączonych do analizy zbiorczej Riedl i wsp., 2017 [127].

Parametr		Konestat alfa, N=34
Wiek, średnia (zakres), [lata]		42 (16-70)
Płeć, n (%)	Męska	9 (26,5)
	Żeńska	25 (73,5)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Kaukaskie	30 (88,2)
	Afro-amerykańskie	4 (11,8)
Liczba leczonych ataków	1	28 (82,4)
	2	4 (11,8)
	3	1 (2,9)
	≥4	1 (2,9)
Całkowita dawka konestatu alfa w przeliczeniu na atak, średnia (zakres), [j./kg]		53,4 (22-100)
Faza badania, w której podawano konestat alfa, n (%)	RCT	42 (93,3)
	OLE	3 (6,7)
VAS, średnia (zakres)	Wyjściowo – możliwość prawidłowego połykania	71,8 (33-100)
	Wyjściowo – możliwość prawidłowego oddychania	35,4 (0-94)

RCT-randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. *randomised controlled trial*); OLE – przedłużona faza otwarta (ang. *open label extension*); VAS – wizualna skala analogowa (ang. *visual analog scale*); j.-jednostka.

Tabela 152. Charakterystyka populacji pacjentów włączonych do analizy zbiorczej Baker i wsp., 2018 [129], 2017 [130].

Parametr	Konestat alfa 50 j/kg, n=127	Grupa kontrolna (placebo), n=43
Wiek, średnia±SD (zakres), [lata]	36,1±13,5 (13-69)	37,3±14,8 (13-69)
Płeć żeńska, n (%)	79 (62,2)	30 (69,8)
Pochodzenie etniczne (kaukaskie), n (%)	118 (92,9)	40 (93,0)
BMI, średnia±SD (zakres), [kg/m ²]	27,9±6,8 (18,0-58,0)	27,8±7,7 (17,4-58,0)
Atak HAE, n (%)	Brzuch	15 (38,5)
	Obwodowy	17 (43,6)
	Twarz i górne drogi oddechowe	6 (15,4)
	Układ moczowo-płciowy	1 (2,6)
	Łącznie	39

BMI – *Body Mass Index*; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*).

Tabela 153. Charakterystyka populacji pacjentów włączonych do analizy zbiorczej Bernstein i wsp., 2014 [133] / Li i wsp., 2014 [134], na podstawie danych z referencji [133].

Parametr	Konestat alfa 50 j/kg, n=127
Wiek, średnia (zakres), [lata]	36 (13-69)
Płeć, n (%)	Męska
	48 (37,8)
	Żeńska
	79 (62,2)
BMI, średnia (zakres), [kg/m ²]	28 (18-58)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Kaukaskie
	118 (92,9)
	Afro-amerykańskie
	6 (4,7)
Lokalizacja ataku HAE, n (%)	Azjatyckie
	2 (1,6)
	Inne
	1 (0,8)
	Łącznie
	446 (100)
	Brzuszne
	194 (43,5)
	Obwodowe
	169 (37,9)
	Z zajęciem twarzy i górnych dróg oddechowych
	36 (8,1)
	Twarz
	24 (5,4)
	Z zajęciem układu moczowo-płciowego
	13 (2,9)
	Z zajęciem górnych dróg oddechowych
	10 (2,2)

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



BMI – *Body Mass Index*; HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*).

Tabela 154. Charakterystyka populacji pacjentów włączonych do analizy zbiorczej Hofman i wsp., 2014 [135].

Parametr		Pacjenci, N=68
Płeć, n(%)	Męska	23 (34)
	Żeńska	45 (66)
Wiek, średnia (zakres), [lata]		40 (17-71)
BMI, średnia (zakres), [kg/m ²]		27 (18-45)
Liczba ataków/ rok, n (zakres)		30 (0-101)
Liczba ataków brzusznych/ rok, n (zakres)		12 (0-50)
Liczba pacjentów przyjmujących profilaktykę długoterminową, n (%)	Łącznie	52 (76)
	Androgeny	36 (53)
	C1-INH	19 (28)
	Antyfibrynolityki	9 (13)
	Inne terapie	15 (22)

C1-INH – inhibitor C1 esteraazy; BMI – *Body Mass Index*.

Tabela 155. Charakterystyka populacji pacjentów włączonych do analizy zbiorczej Baker i wsp., 2017 [136].

Parametr		Pacjenci, n=16				
		Atak 1, n=16	Atak 2, n=14	Atak 3, n=8	Atak 4, n=5	Atak 5, n=3
Wiek, [lata]	Średnia±SD	16,1±1,1	16,3±0,9	16,1±1,1	16,2±1,1	16,3±1,1
	Zakres	14-17	14-17	14-17	15-17	15-17
Płeć, n (%)	Mężczyźni	8 (50)	6 (42,9)	2 (25,0)	0 (0)	0 (0)
	Kobiety	8 (50)	8 (57,1)	6 (75,0)	5 (100)	3 (100)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Kaukaskie	15 (93,8)	13 (92,9)	8 (100)	5 (100)	3 (100)
	Afro-amerykańskie	1 (6,2)	1 (7,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
BMI, [kg/m ²]	Średnia±SD	22,6±2,9	22,5±2,9	23,3±3,7	22,5±3,7	23,1±4,9
	Zakres	18,5-27,4	19,0-28,1	19,-29,3	19,4-28,8	19,4-28,6

BMI-*Body Mass Index*; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

14.9. SZCZEGÓŁOWA ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z REFERENCJI UWZGLĘDNIONYCH W DODATKOWEJ OCENIE BEZPIECZEŃSTWA KONESTATU ALFA

Charakterystyka Produktu Leczniczego Ruconest® (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) [109]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych zaobserwowano jeden przypadek nadwrażliwości po zastosowaniu produktu Ruconest®. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym po podaniu produktu Ruconest® są nudności.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu leczniczego Ruconest®

Działania niepożądane, które wystąpiły w badaniach klinicznych u pacjentów z HAE po zastosowaniu leczenia ostrych napadów produktem leczniczym Ruconest® zostały przedstawione w poniższej tabeli. Działania niepożądane miały zwykle nasilenie łagodne do umiarkowanego. Częstość występowania działań niepożądanych była podobna we wszystkich grupach dawkowania i nie wzrastała po podaniu wielokrotnym

Częstość występowania niżej wymienionych działań niepożądanych określono, stosując następującą konwencję:

- bardzo często ($\geq 1/10$),
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$),
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$),
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),
- nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 156. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania konestatu alfa w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (Ruconest®)[109].

Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA*)	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Niezbyt często
	Zawroty głowy	Niezbyt często
	Niedoczulica	Niezbyt często
	Oszłomienie	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Obrzęk ucha	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Podrażnienie gardła	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
	Biegunka	Niezbyt często

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA*)	Działanie niepożądane	Częstość występowania
	Dyskomfort w jamie brzusznej	Niezbyt często
	Zaburzenia czucia w obrębie jamy ustnej	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka	Niezbyt często

*słownik terminów medycznych stosowany podczas czynności rejestracyjnych.

Dzieci i młodzież

W programie badań klinicznych 37 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (w wieku od 5 do 17 lat) z HAE było leczonych z powodu 124 ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego. Częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były podobne jak u pacjentów dorosłych.

Przedawkowanie

Brak danych klinicznych dotyczących przedawkowania.

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne z przeprowadzonych u wielu gatunków zwierząt, w tym szczurów, psów, królików i małp *Cynomolgus*, badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu dawki pojedynczej, toksyczności przewlekłej w okresie dwutygodniowym i tolerancji miejscowej, nie ujawniają żadnego zagrożenia dla człowieka w związku ze stosowaniem konestatu alfa. Nie oczekuje się genotoksyczności ani działania rakotwórczego.

Badania na zarodkach i płodach u szczurów i królików: ciężarnym samicom szczurów i królików podawano dożylnie dobową jednorazową dawkę nośnika lub 625 j./kg konestatu alfa. W badaniu na szczurach nie wykazano wad rozwojowych płodu – ani w grupie otrzymującej konestat alfa, ani w grupie kontrolnej. W badaniu na królikach dotyczącym oceny toksycznego wpływu na zarodek u zwierząt, którym podawano konestat alfa, obserwowano zwiększenie częstości występowania wad naczyń serca u płodu (1,12% w grupie leczonej w porównaniu z 0,03% w grupie kontroli historycznej).

Przeciwwskazania

Znane lub podejrzanе uczulenie na króliki.

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanych produktów. Konestat alfa jest uzyskiwany z mleka królików transgenicznych i zawiera śladową ilość białka królika. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ruconest® należy przeprowadzić wywiad z pacjentem, dotyczący uprzedniej ekspozycji na antygeny królika oraz wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących reakcję uczuleniową.

Nie można wykluczyć reakcji nadwrażliwości. Podczas oraz po zakończeniu podawania leku należy dokładnie monitorować stan wszystkich pacjentów i prowadzić uważną obserwację, czy nie występują u nich jakiegokolwiek objawy nadwrażliwości. Należy poinformować pacjentów o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak: pokrzywka, pokrzywka uogólniona, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i reakcja anafilaktyczna. Jeśli takie objawy wystąpią po podaniu leku, pacjenci powinni natychmiast powiadomić lekarza. W przypadku reakcji anafilaktycznej lub wstrząsu należy zastosować natychmiastowe leczenie.

Choć uznaje się, że reakcje krzyżowe między mlekiem krowim a mlekiem królika są mało prawdopodobne, nie można wykluczyć możliwości wystąpienia tego rodzaju reakcji krzyżowych u pacjentów z potwierdzoną klinicznie alergią na mleko krowie. Należy obserwować, czy u pacjentów nie występują podmiotowe i przedmiotowe objawy nadwrażliwości po podaniu produktu Ruconest®.

Sód

Każda fiolka produktu Ruconest® zawiera 19,5 mg sodu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Leczenie w warunkach domowych i samodzielne podawanie produktu

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu w warunkach domowych oraz samodzielnego stosowania produktu. Potencjalne zagrożenia związane z leczeniem w warunkach domowych wiążą się z samym podawaniem produktu oraz z leczeniem działań niepożądanych, w szczególności reakcji nadwrażliwości. Decyzja o zastosowaniu leczenia w warunkach domowych u każdego pacjenta powinna być podjęta przez lekarza prowadzącego, który powinien zadbać o odpowiednie przeszkolenie oraz okresową kontrolę stosowania produktu.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

W literaturze naukowej opisano interakcje pomiędzy aktywatorem plazminogenu tkankowego (ang. *tissue-type plasminogen activator*, tPA) i produktami leczniczymi zawierającymi C1-INH. Nie należy jednocześnie stosować produktu leczniczego Ruconest® i tPA.

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża i karmienie piersią

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania produktu leczniczego Ruconest® u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

W jednym badaniu na zwierzętach obserwowano szkodliwy wpływ na reprodukcję.

Produkt leczniczy Ruconest® nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży i karmienia piersią, z wyjątkiem sytuacji, kiedy lekarz prowadzący uzna, że korzyści z leczenia przewyższają możliwe ryzyko.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Ruconest® na płodność mężczyzn i kobiet.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie poznanego profilu farmakologicznego i działań niepożądanych produktu leczniczego Ruconest®, nie oczekuje się wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Jednak po podaniu produktu leczniczego Ruconest® zgłaszano bóle głowy, zawroty głowy i oszołomienie, które mogą również być wynikiem napadu HAE. Pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, jeśli odczuwają ból głowy, zawroty głowy lub oszołomienie.

Streszczenie raportu Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dla ogółu społeczeństwa dotyczącego produktu leczniczego Ruconest® (nr EMA/796423/2016, EMEA/H/C/001223, data ostatniej aktualizacji: styczeń 2017) [110]

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Ruconest® (obserwowane u 1 do 10 pacjentów na 100) to ból głowy. Pełny wykaz działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Ruconest znajduje się w ulotce dla pacjenta.

Produktu Ruconest® nie wolno podawać pacjentom z rozpoznaną lub podejrzaną alergią na króliki. Pełny wykaz ograniczeń znajduje się w ulotce dla pacjenta.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee on Medicinal Products for Human Use*, CHMP) uznał, że korzyści ze stosowania produktu Ruconest® przewyższają ryzyko, i zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie produktu do obrotu.

Środki podejmowane w celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu Ruconest®

Firma wprowadzająca Ruconest® do obrotu dołoży starań, aby personel medyczny mający przepisywać produkt otrzymał materiały szkoleniowe zawierające informacje dotyczące właściwego stosowania leku i ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia alergii.

Firma dostarczy także lekarzom przepisującym lek karty ostrzeżeń dla pacjentów. W celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Ruconest® w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta zawarto również zalecenia i środki ostrożności przeznaczone dla personelu medycznego i pacjentów.

Raport Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dotyczący rozszerzenia wskazania na populację pediatryczną dotyczący produktu leczniczego Ruconest® (nr EMA/193472/2020, data wydania: 26 marca 2020) [111]

Dane dotyczące bezpieczeństwa określone na grupie 20 pacjentów pediatrycznych (badanie o akronimie C1 1209) przedłożone zostały do EMA w celu poparcia rozszerzenia wskazania na dzieci w wieku od 2 do 12 lat.

Ponadto przedłożono dodatkowe dane z następujących badań klinicznych:

- 2 badania otwarte (ang. *open label extension*, OLE) o akronimach: C1 1304 OLE i 1205 OLE,
- dodatkowe badanie z randomizacją obejmujące fazę OLE (C1 1310 RCT, OLE)
- 2 badania odnoszące się do profilaktyki pacjentów z HAE (o akronimach C1 1207 i 3201), które nie dotyczyły jednak obecnego wskazania do stosowania preparatu Ruconest®.

Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ruconest® w populacji pediatrycznej pochodzące z badania o akronimie C1 1209

Badana populacja (N=20): dzieci do lat 12; w trakcie trwania badania odnotowano łącznie 73 ataki HAE.

Dawkowanie konestatu alfa było analogiczne do zalecanego u osób dorosłych i młodzieży powyżej 12 roku życia. Lek mógł być przyjmowany maksymalnie przez 10 ataków, z minimalną przerwą wynoszącą 24 godziny.

Zdarzenia niepożądane ogółem

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane występujące podczas leczenia (TEAE) konestatem alfa wystąpiło u 11/20 (55,0%) pacjentów. Większość TEAE miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i nie była związana z podaniem analizowanej substancji. Zdarzenia niepożądane o poważnym nasileniu (po leczeniu 1. ataku) zgłoszono jedynie u 2/20 (10,0%) chorych, przy czym były to ból brzucha (n=1) i wymioty (n=1). Również w przypadku 2/20 (10%) pacjentów wystąpiły TEAE uważane za możliwe związane z ocenianą substancją. We wszystkich przypadkach były to zdarzenia związane z

nieprawidłową morfologią limfocytów po leczeniu konestatem alfa napadów 1. i 2. (n=1) oraz ataku 4. (n=1).

Jedynym TEAE prawdopodobnie związanym z analizowaną substancją była nieprawidłowa morfologia limfocytów, który zgłoszony został 4-krotnie u 2 pacjentów (po leczeniu ataku 1., 2. i, w 2 przypadkach, 4.). Zgodnie z wyjaśnieniami podmiotu odpowiedzialnego wszystkie zdarzenia wystąpiły nie bezpośrednio po leczeniu, ale najwcześniej 10 dni od przyjęcia analizowanej substancji, przy czym $\frac{3}{4}$ z nich zaistniały później niż 30 dni po leczeniu (31, 38, 55 dni).

Brak było dowodów na zwiększenie częstości TEAE w zależności od kolejności ataków, choć odnotowano, iż większy odsetek pacjentów doświadczył TEAE po ataku 1. (8/20 pacjentów [40,0%]) i 4. (3/7 pacjentów [42,9%]) w porównaniu z leczeniem pozostałych ataków.

8/20 (40%) chorych doświadczyło kolejnego ataku, który wymagał leczenia przed zakończeniem wizyt kontrolnych. Liczba kolejnych napadów wahała się od 1 do 9.

W sumie 10/20 pacjentów (50,0%) doświadczyło zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia w ciągu 24 godzin od zakończenia infuzji konestatu alfa, a u 8/20 pacjentów (40,0%) TEAE zaistniały w ciągu 28 dni od podania analizowanej substancji. Niezależnie od ataku, po którym wystąpiły, zaobserwowane zdarzenia niepożądane dotyczyły najczęściej:

- infekcji i zakażeń pasożytniczych: zapalenie nosogardzieli, infekcja wirusowa; 7/20 (35,0%) chorych,
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych: wymioty; 4/20 (20,0%) chorych,
- wyników badań laboratoryjnych: nieprawidłowa morfologia limfocytów; 3/20 (15,0%).

Ciężkie zdarzenie niepożądane/ zgony/ inne zdarzenia będące przedmiotem szczególnego zainteresowania

Podczas badania nie odnotowano zgonów.

Ogólnie, w zestawie analiz bezpieczeństwa konestatu alfa 3 pacjentów doświadczyło 9 ciężkich TEAE, które wystąpiły po leczeniu ataków 1., 2. lub 4. Najczęstsze z nich należały do kategorii infekcji i zakażeń pasożytniczych i obejmowały zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, zapalenie migdałków i infekcję wirusową.

Nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (takich jak reakcje nadwrażliwości typu I na IgE, reakcje nadwrażliwości typu III na konestat alfa, wywołanie nabytego obrzęku naczynioruchowego lub powikłania zakrzepowo-zatorowe).

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

Przyjmowanie konestatu alfa nie było związane ze znaczącymi zmianami w zakresie wyników badań laboratoryjnych, dla leczenia wszystkich ataków. U 2/20 pacjentów w trakcie badania zgłoszono jednak klinicznie istotne nieprawidłowości (u 1 odnotowano podwyższoną wartość wskaźnika sedimentacji erytrocytów w 28. dniu po leczeniu ataku 3.; również u 1 pacjenta zaobserwowano wysoki poziom monocytów i niską liczbę leukocytów w dniu 28. po leczeniu ataku 10.).

2/20 (10,0%) pacjentów w zbiorczej analizie bezpieczeństwa zgłosiło TEAE związane z nieprawidłową morfologią limfocytów, które uznano za prawdopodobnie związane ze stosowaniem konestatu alfa. Wystąpiły one u 1 chorego po leczeniu napadów 1. i 2. oraz u 1 pacjenta dwukrotnie po leczeniu z napadu 4.

Większość nieprawidłowych wyników badań fizykalnych zgłoszonych podczas badania była związana z HAE lub niezwiązana z analizowaną substancją (np. próchnica zębów).

Większość pacjentów w chwili ataku i po podaniu konestatu alfa, osiągała prawidłowe wyniki EKG. U 4/20 pacjentów wykryto nieprawidłowe, ale nieistotne klinicznie wyniki EKG, które powróciły do normy u wszystkich, z wyjątkiem 1 chorego, u którego wystąpiła niewielka tachykardia zatokowa (obecna również w chwili wystąpienia ataku).

Podczas badania nie notowano kolejnych, znaczących klinicznie zmian w parametrach życiowych pacjentów.

Immunogenność

Nadwrażliwość na zanieczyszczenia związane z gospodarzem (ang. *host related impurities*, HRI) jest zidentyfikowanym ryzykiem dla produktu Ruconest[®], zawartym w również ChPL. Dlatego pacjentów wykluczano z badania, jeśli znana była historia alergii na króliki lub produkty pochodzące od królików. Dodatkową ocenę reakcji immunogenności przeprowadzono również w badaniu C1 1209. Próbkę testowano na obecność przeciwciał anty-C1INH i anty-HRI. Obserwowano sporadyczne, przemijające odpowiedzi immunologiczne na konestat alfa i HRI, ale bez powiązanych objawów klinicznych. U 2/20 pacjentów potwierdzono obecność przeciwciał przeciwko C1INH podczas badania przesiewowego lub prezentacji ataku, a u 8/20 pacjentów stwierdzono przeciwciała anty-HRI. U żadnego z pacjentów nie wystąpiły natomiast przeciwciała neutralizujące C1INH. Nie zaobserwowano także wpływu immunogenności na skuteczność kliniczną lub bezpieczeństwo analizowanej interwencji. U żadnego z chorych nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych związanych z reakcjami anafilaktycznymi.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Podczas badania nie przerywano leczenia z powodu TEAE.

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



5 pacjentów przerwało udział w badaniu przedwcześnie, wszyscy z powodu wycofania zgody na udział ze względu na: przekroczenie wieku kwalifikacji do badania, brak zainteresowania kontynuacją, wyjazd z kraju, powody osobiste i preferencję leczenia ataków HAE w inny sposób.

Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ruconest® w populacji pediatrycznej pochodzące z badań dodatkowych

Dane dodatkowe pochodziły z faz otwartych badań o akronimach C1 1304, C1 1205 oraz z zakończonego badania C1 1310 (fazy RCT i OLE).

Podstawowe informacje odnoszące się do poszczególnych badań wykorzystanych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego Ruconest® w populacji pediatrycznej przedstawiono w poniższej tabeli [Tabela 157].

Tabela 157. Podstawowe informacje dotyczące badań wykorzystanych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego Ruconest® w populacji pediatrycznej.

Akronim badania	Schemat badania	Pacjenci	Schemat leczenia	Liczba wstrzyknięć konestatu alfa
C1 1304	Faza OLE badania RCT fazy III	N=57 chorych ≥ 16 roku życia	<u>Dawkowanie:</u> 2100 j./ atak z możliwością podania 1 lub 2 dodatkowych dawek w ciągu 4 godzin po podaniu pierwszej. <u>Sposób podania:</u> powolnym wstrzyknięciu dożylnym w ciągu 2-3 minut. <u>Dawka maksymalna:</u> 3 wstrzyknięcia (6300 j.).	194
C1 1205	Faza OLE badania RCT (kontrolowane placebo) fazy II	N=62 chorych ≥ 12 roku życia	<u>Dawkowanie:</u> 50 j/ kg m.c./ atak z możliwością podania dodatkowej dawki (50 j./ kg m.c.) w ciągu 4 godzin po podaniu pierwszego bolusa. <u>Sposób podania:</u> w powolnym wstrzyknięciu dożylnym z przybliżoną szybkością 6 ml/ min. <u>Dawka maksymalna (podczas pojedynczego ataku):</u> 100 j./ kg m.c.	168
C1 1310	RCT (kontrolowane placebo) fazy III + faza OLE	N=75 chorych ≥ 13 roku życia	<u>Dawkowanie:</u> - pacjenci o masie ciała < 84 kg - 50 j/ kg m.c./ atak, - pacjenci o masie ciała > 84 kg 4 200 j. <u>Sposób podania:</u> w powolnym wstrzyknięciu dożylnym trwającym ok. 5 min.	201
C1 1207	Faza OLE badania eksploracyjnego fazy II	N=25 chorych ≥ 18 roku życia	<u>Dawkowanie:</u> 50 j./ kg m.c. przyjmowany raz w tygodniu	Leczenie profilaktyczne
C1 3201	RCT (kontrolowane placebo) badanie fazy II	N=32 chorych ≥ 13 roku życia	<u>Dawkowanie:</u> 50 j./ kg m.c. przyjmowany raz w tygodniu <u>Sposób podania:</u> w powolnym wstrzyknięciu dożylnym trwającym ok. 5 min (≤ 10 min.). <u>Dawka maksymalna:</u> 4200 j. (dawka podawana chorym o masie ciała >84 kg)	

OLE – faza otwarta badania (ang. *Open Label Extension*); RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *Randomised Controlled Trial*); j. – jednostka; m.c. – masa ciała.

Zdarzenia niepożądane ogółem

Ogółem 117 (57%) pacjentów zgłosiło co najmniej 1 TEAE (C1 1304 OLE: 27 (47%), C1 1205 OLE: 39 (63%), C1 1310 RCT: 18/56 [32%] OLE: 30 (68 %). Nie odnotowano zwiększenia częstości zdarzeń niepożądanych przy powtarzanym zastosowaniu konestatu alfa.

We wszystkich przedstawionych badaniach większość zdarzeń miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Powężne zdarzenia niepożądane odnotowano u kilku pacjentów we wszystkich badaniach i żadnego z nich nie uznano za związane z leczeniem (C1 1304 OLE: 3 zdarzenia niepożądane u 3 pacjentów; C1 1205 OLE: 14 zdarzeń niepożądanych u 7 pacjentów; C1 1310 RCT: 3 zdarzenia niepożądane u 3 pacjentów (2 konestat alfa, 1 placebo); OLE: 9 zdarzeń niepożądanych u 6 pacjentów).

W badaniach dotyczących leczenia profilaktycznego:

- w badaniu C1 1207 wystąpiło łącznie 30 TEAE zaobserwowanych u 13 pacjentów (52%); większość z nich była łagodna lub umiarkowana, choć 2 miały przebieg poważny. Były to zapalenie wyrostka robaczkowego i obrzęk krtani, który doprowadził ostatecznie do śmierci chorego. Zdarzenie zostało jednak ocenione jako niezwiązane z ocenianą substancją,
- w badaniu C1 3201 zgłoszono łącznie 24 TEAE u 10 pacjentów (34,5%) podczas leczenia 2 razy w tygodniu, 18 TEAE u 13 pacjentów (44,8%) podczas leczenia raz w tygodniu i 15 TEAE u 8 pacjentów (28,6%) podczas przyjmowania placebo. Prawie wszystkie TEAE miały łagodne lub umiarkowane nasilenie, choć zgłoszono także 2 zdarzenia poważne. Były to ból brzucha podczas leczenia 2 razy w tygodniu i zapalenie błony śluzowej nosa i gardła podczas leczenia raz w tygodniu.

W zakresie klasyfikacji w oparciu o układy narządów, najczęściej zgłaszane we wszystkich badaniach (w tym badaniach dotyczących leczenia profilaktycznego) były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, nudności, biegunka), zakażenia i infekcje pasożytnicze (zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych) oraz zaburzenia układu nerwowego (ból głowy, zawroty głowy). Wszystkie wymienione zdarzenia niepożądane zostały wymienione w ChPL.

Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (działania niepożądane)

Ogółem 4 (C1 1304 OLE) i 8 (C1 1205 OLE) pacjentów doświadczyło TEAE możliwie związanych z leczeniem konestatem alfa (żaden nie wymagał podjęcia dodatkowego, odrębnego leczenia). Zgłoszone zdarzenia niepożądane obejmowały: biegunkę (3 zdarzenia), nudności (2 zdarzenia), parestezje (2 zdarzenia), zawroty głowy, dyzurię, wysypkę pęcherzykową, zawroty głowy, utrzymujące się podwyższenie poziomu gamma-glutamylotransferazy, ból głowy, podrażnienie gardła, dyskomfort w jamie brzusznej i nadwrażliwość (każde wydarzenie wystąpiło jednokrotnie).

W fazie RCT badania 1301 tylko jeden pacjent z grupy leczonej konestatem alfa doświadczył TEAE ocenianych jako związane z ocenianym leczeniem. Były to: bóle głowy, pieczenie skóry i ból pleców. W fazie OLE u 4 (9%) pacjentów wystąpiło łącznie 15 TEAE związanych z leczeniem konestatem alfa, w tym: wzdęcia (4 zdarzenia), biegunka (3 zdarzenia), nasilone łzawienie (2 zdarzenia), ból pleców, dreszcze, zmęczenie, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, świąd i wysypka (każde zdarzenie wystąpiło jednokrotnie).

W badaniu C1 1207 za prawdopodobnie związane z ocenianą interwencją uznano 4 zdarzenia, przy czym wszystkie miały nasilenie łagodne. Były to: suchość w ustach, zawroty głowy, niedociśnienie, niepokój.

W badaniu C1 3201 TEAE możliwie lub prawdopodobnie związane z analizowanym leczeniem odnotowano u 2 pacjentów podczas leczenia 2 razy w tygodniu. Były to zmęczenie i ból głowy, przy czym w obu przypadkach były to zdarzenia o łagodnym nasileniu.

Opisane powyżej zdarzenia zostały także odpowiednio odzwierciedlone w ChPL Ruconest®.

Ciężkie zdarzenia niepożądane/ zgony/ inne zdarzenia o szczególnym znaczeniu

Zgony

W żadnym z dodatkowo przedstawionych badań nie odnotowano zgonów z powodu TEAE. Z powodu obrzęku krtani zmarł jeden pacjent biorący udział w badaniu C1 1207 (leczenie profilaktyczne). Zdarzenie to uznano jednak za niezwiązane z ocenianą interwencją.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Badanie C1 1304

Zgłoszono dwa ciężkie zdarzenia niepożądane: ostry zawał mięśnia sercowego 70 dni po leczeniu i zapalenie migdałków, przy czym oba uznano za niezwiązane z analizowaną interwencją. Uznano również, iż jest mało prawdopodobne, aby jedno inne istotne zdarzenie niepożądane w postaci spontanicznego poronienia związane było z zastosowanym leczeniem.

Badanie C1 1205

Ciężkie TEAE (20 zdarzeń) zgłoszono u 10 pacjentów. 13 zdarzeń obejmowało napady HAE (11 pojedynczych napadów HAE i 2 napady HAE połączone z innymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi) zgłaszane u 8 pacjentów. Pozostałych 7 zdarzeń ciężkich zgłoszono u 4 pacjentów i były to: ciężkie zawroty głowy, poważne zapalenie płuc i obrzęk obwodowy, umiarkowana reakcja nadwrażliwości i zakażenie dróg moczowych z posocznica (wystąpiły dwukrotnie u jednej osoby, raz o nasileniu

łagodnym i raz ciężkim). Wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane ostatecznie ustąpiły i żadne z nich nie było związane z przyjmowaniem konestatu alfa, z wyjątkiem reakcji nadwrażliwości, którą uznano za prawdopodobnie związaną z leczeniem. Dane laboratoryjne sugerowały, że zdarzenie to nie było reakcją IgE-zależną.

Badanie C1 1310 RCT

3 pacjentów doświadczyło łącznie 5 ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas fazy RCT, przy czym jedno z nich (ciężka przepuklina brzuszna) wystąpiło 79 dni po podaniu badanego leku. Zdarzenie to zostało ocenione jako niezwiązane z przyjęciem konestatu alfa.

Badanie C1 1310 OLE

U 1 pacjenta wystąpiło ciężkie TEAE w postaci napadu HAE około 25 dni po ostatnim podaniu konestatu alfa (w przypadku ataku 13.). Atak miał umiarkowane nasilenie, jednak wymagał hospitalizacji i ustąpił po 52,5 godzinach. Zdarzenie uznano za niezwiązane z analizowaną substancją.

Badanie C1 1207

U 2 pacjentów zgłoszono 2 ciężkie zdarzenia niepożądane: obrzęk krtani (zakończony zgonem) i ostre zapalenie wyrostka robaczkowego. Oba zdarzenia uznano za niezwiązane z badanym lekiem.

Badanie C1 3201

Podczas leczenia 2 razy w tygodniu odnotowano pojedyncze, ciężkie zdarzenie niepożądane (stulejkę), które oceniono jako niezwiązane z konestatem alfa. Zostało ono jednak skategoryzowane jako ciężkie zdarzenie niepożądane ze względu na krótką hospitalizację.

Zdarzenia niepożądane stanowiące przedmiot szczególnego zainteresowania

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu zdefiniowano jako reakcje nadwrażliwości typu I na IgE, reakcje nadwrażliwości typu III na konestat alfa, wywołanie nabytego obrzęku naczynioruchowego lub powikłania zakrzepowo-zatorowe. W żadnym z przedstawionych badań nie wystąpiło żadne z powyższych zdarzeń.

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

Leczenie konestatem alfa nie powodowało klinicznie istotnych zmian parametrów życiowych, EKG i rutynowych klinicznych parametrów laboratoryjnych. Odnotowano jedynie sporadyczne klinicznie istotne zmiany, z których wszystkie uznano za niezwiązane z badanym lekiem.

W fazie RCT badania 1310, wyjściowe i 2-godzinne stężenia D-dimerów były podwyższone zarówno w grupie leczonej konestatem alfa, jak i w grupie otrzymującej sól fizjologiczną. Do dnia 7 wartości mediany tego parametru zmniejszyły się w obu grupach. Podobne trendy zaobserwowano w fazie OLE

tego badania. Zgodnie z danymi dostępnymi w literaturze, wczesne wysokie stężenia D-dimerów odzwierciedlają prawdopodobnie trwający atak HAE, który jest związany z aktywacją zarówno krzepnięcia, jak i fibrynolizy.

Nie zgłoszono żadnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Immunogenność

W zintegrowanej analizie profilu bezpieczeństwa w zakresie immunogenności przeciwciała przeciwko konestatowi alfa pochodzącemu z osocza C1-INH i HRI oceniano w próbkach pobranych od 205 pacjentów z HAE leczonych z powodu 704 ostrych napadów choroby, uczestniczących w badaniach C1 1202/1203 oraz w fazie RCT i OLE C1 1304, 1205 i 1310. Spośród 1784 próbek (z wyłączeniem ataków leczonych placebo) przeanalizowano 1696 (95%).

Częstość początkowych wyników testu ELISA powyżej wartości granicznej dla przeciwciał przeciwko C1-INH była niska. Dodatkowo, pacjenci uzyskiwali porównywalne wyniki przed (atak 1. w badaniu przesiewowym: 2%, atak 1. na początku badania: 1%) i po ekspozycji (1- 3%) na analizowaną substancję. Ponadto, wyniki powyżej wartości granicznej były zazwyczaj odosobnionymi lub przejściowymi przypadkami.

W celu uzupełnienia informacji o bezpieczeństwie pod uwagę wzięto także dane z badań C1 1207 i C1 3201 odnoszące się do pacjentów bez objawów:

- C1 1207: sporadycznie obserwowano przeciwciała przeciwko anty-C1INH, ale brak było przeciwciał neutralizujących; przeciwciała przeciwko zanieczyszczeniom związanym z gospodarzem wykryto u 11/25 pacjentów bez towarzyszących objawów klinicznych;
- C1 3201: w przypadku anty-HRI pozytywne wyniki zaobserwowano u 19 pacjentów (67,9%) podczas ostatniej wizyty w ramach badania (potwierdzone w 18 przypadkach); żaden z wyników dla IgE przeciwko nabłonkowi królika nie okazał się pozytywny; przeciwciała IgG swoiste dla konestatu alfa obecne były u 4 pacjentów (14,3%, potwierdzone we wszystkich przypadkach); w przypadku IgM swoistych dla konestatu alfa nie zaobserwowano pozytywnych wyników w okresie obserwacji; nie odnotowano także obecności przeciwciał neutralizujących; obecność przeciwciał anty-C1INH i anty-HRI nie była związana z niekorzystnymi objawami klinicznymi.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Nie odnotowano przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Wnioski dotyczące bezpieczeństwa klinicznego

Rozszerzenie wskazania

Przedstawione badanie C1 1209 zostało odpowiednio zaprojektowane do zamierzonych celów, a przedstawione wyniki wskazują na podobną skuteczność i podobny profil bezpieczeństwa u dzieci w porównaniu z wynikami obserwowanymi u pacjentów dorosłych i młodzieży.

Dane dotyczące bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 5 roku życia dodatkowo uzasadniają rozszerzenie wskazania na populację pediatryczną. Ekstrapolacja danych dotyczących bezpieczeństwa na młodszych pacjentów (2-4 lata) jest akceptowalna pod warunkiem, że dalsze dane dotyczące bezpieczeństwa zostaną dostarczone po zatwierdzeniu wskazania.

Protokół rejestru badania C1 1412 został odpowiednio zmodyfikowany, aby uwzględnić gromadzenie danych u dzieci w wieku od 2 do 4 lat. Potrzeba monitorowania bezpieczeństwa u pacjentów w wieku od 2 do 4 lat jest istotna ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa w tej populacji. Informacje o braku danych klinicznych u dzieci w wieku poniżej 2 lat przedstawiono również w punkcie 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego Ruconest®.

Zmiana dotycząca aktualizacji danych dotyczących bezpieczeństwa w punktach 4.8 i 5.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego Ruconest®

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawione dla pacjentów dorosłych i młodzieży są zgodne z danymi przedstawionymi w ramach pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Nie zidentyfikowano nowych oraz nieoczekiwanych wcześniej obaw dotyczących bezpieczeństwa. Dopuszczalne są wymagane poprawki dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych w punkcie 4.8 ChPL oraz korekta danych liczbowych i aktualizacja informacji w punkcie 5.1.

Dodatkowo uzgadniane jest opóźnienie w przedłożeniu ostatecznych wyników badania rejestrowego C1 1412. Ostateczne wyniki zostaną przesłane do czerwca 2022 r.

Raport Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dotyczący rozszerzenia wskazania na samodzielne stosowanie (podawanie w warunkach domowych) dotyczący produktu leczniczego Ruconest® (nr EMA/795890/2016; data wydania: 10 listopada 2016) [112]

Zestawy danych źródłowych

Dane dotyczące pacjentów zebrane w 3 zestawy analiz.

Zestaw analiz bezpieczeństwa RCT

Zbiórce dane dotyczące bezpieczeństwa z badania RCT 1205, badania RCT 1304 i fazy RCT badania 1310 oceniającej zastosowanie konestatu alfa u pacjentów z objawowym HAE.

W wymienionych badaniach pacjenci, podczas ostrego napadu choroby, otrzymywali jednorazowo konestat alfa lub sól fizjologiczną.

Dane obejmują łącznie 137 pacjentów (pacjenci unikalni, bez uwzględnienia udziału w kilku badaniach/ kilku kategoriach dawkowania), którzy byli leczeni z powodu 144 napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Liczebności pacjentów w poszczególnych badaniach, w zależności od przyjmowanej dawki leku przedstawiono w tabeli poniżej [Tabela 158].

Tabela 158. Liczba pacjentów i podane dawki konestatu alfa w poszczególnych badaniach ujętych w analizie bezpieczeństwa (zestaw danych RCT) [112].

	Dawkowanie konestatu alfa		
	50 j/kg m.c.	100 j/kg m.c.	Sól fizjologiczna (placebo)
Akronim badania i liczba pacjentów	1205 RCT: N=12 [*] ^	1205 RCT: N=13	1205 RCT: N=13 ^{&}
	1310 RCT: N=43 [*] ^	1310 RCT: N=16	1310 RCT: N=16 ^{&}
			1310 RCT: N=31 ^{&}

*w sumie 53 pacjentów (2 osoby uczestniczyły w obu badaniach); ^5/53 osoby otrzymały powtórna dawkę konestatu alfa; & - w sumie 59 pacjentów (1 osoba uczestniczyła w 2 badaniach); RCT – randomizowane badanie kliniczne; m.c. – masa ciała; j. – jednostka.

Zestaw analiz bezpieczeństwa

Zbiór danych dotyczące bezpieczeństwa z badań 1202, 1203, 1205 RCT, 1205 OLE, 1304 RCT, 1304 OLE i 1310 (fazy RCT i OLE) odnoszące się do profilu bezpieczeństwa konestatu alfa u pacjentów z objawowym HAE. W badaniach/ fazach OLE chorzy mogli być wielokrotnie leczeni z powodu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego.

Zestaw analiz obejmuje wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie metodą podwójnie ślepej próby (konestat alfa lub sól fizjologiczna) lub leczenie otwarte (konestat alfa) w którymkolwiek z wyżej wymienionych 7 badań klinicznych.

Zestaw analiz bezpieczeństwa zawiera dane dotyczące łącznie 205 objawowych pacjentów z HAE, którzy byli leczeni konestatem alfa z powodu łącznie 650 ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Przeważająca część chorych otrzymała pojedynczą dawkę konestatu alfa (50 j./kg) lub dawkę pojedynczą + jedną dawkę powtórna (po 50 j./kg; n=145 pacjentów leczonych z powodu 393 napadów). Wszystkie dane dotyczące bezpieczeństwa dla zastosowania placebo (soli fizjologicznej) w analizie bezpieczeństwa pochodzą z badań RCT, ponieważ nie było ono stosowane w badaniach/ fazach OLE.

Zestaw analiz obejmujących pacjentów bezobjawowych

Zbiór danych odnoszących się do pacjentów bezobjawowych (badania 1101 i 1207) i pacjentów z HV (badanie 1106). Analiza ta obejmuje 51 pacjentów, którzy otrzymali 290 dawek konestatu alfa (w zakresie od 6,25 do 100 j./kg).

Najważniejsze wnioski dotyczące bezpieczeństwa

Konestat alfa podawany w dawkach 50 lub 100 j./ kg masy ciała okazał się bezpieczny i dobrze tolerowany przez pacjentów z HAE. Profil bezpieczeństwa związany z wielokrotnym podawaniem konestatu alfa był zgodny z profilem związanym z przyjęciem dawki pojedynczej.

Nie zgłoszono żadnych obaw dotyczących bezpieczeństwa w odniesieniu do odnotowanych TEAE (rodzaju, częstości, nasilenia i/ lub powiązania z zastosowaniem analizowanej substancji), ciężkich zdarzeń niepożądanych, TEAE prowadzących do przerwania badania lub zdarzeń o szczególnym znaczeniu klinicznym (w tym immunogenności, reakcje nadwrażliwości i zdarzeń zakrzepowozatorowych).

Ogólnie częstość występowania TEAE w grupie placebo (soli fizjologicznej) była porównywalna z częstością w grupach leczonych konestatem alfa.

Większość TEAE oceniono jako łagodne lub umiarkowane i niezwiązane z badanym lekiem.

Nie odnotowano zgonów u pacjentów z objawowym HAE. Jeden zgon oceniony jako niezwiązany z badanym lekiem wystąpił wśród chorych bezobjawowych, 25 dni po otrzymaniu ostatniej dawki konestatu alfa.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była niska niezależnie od grupy dawkowania. Wszystkie, z wyjątkiem jednego, ciężkie zdarzenia występujące po podaniu konestatu alfa uznano za niezwiązane z badanym lekiem. Wspomniany wyjątek stanowiła reakcja nadwrażliwości o umiarkowanym nasileniu, uznana za prawdopodobnie związaną z badanym lekiem.

Nie zgłoszono żadnego przypadku przerwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

Żaden pacjent nie uzyskał pozytywnego wyniku na obecność przeciwciał neutralizujących przeciwko pdC1INH. Potwierdzone przeciwciała anty-C1INH i anty-HRI obserwowano rzadko i nie wiązały się z nimi objawy kliniczne. Brak było prawdopodobnego czasowego związku między TEAE lub nowymi, ostrymi napadami HAE a obecnością jakichkolwiek potwierdzonych przeciwciał anty-C1INH lub anty-HRI.

Istniejące wcześniej przeciwciała IgE przeciwko alergenom zwierzęcym nie wydawały się mieć znaczenia klinicznego, z wyjątkiem uczestników ze znaną kliniczną historią alergii na króliki.

Ryzyko nadwrażliwości typu I jest minimalne u pacjentów bez klinicznej alergii na króliki. Podobnie, niebezpieczeństwo wystąpienia reakcji nadwrażliwości na konestat alfa jest minimalne.

U jednego pacjenta z HV z nieujawnioną kliniczną historią alergii na królika wystąpiła reakcja anafilaktyczna; inne obserwowane potencjalne reakcje nadwrażliwości nie były ciężkie i zwykle ustępowały samoistnie.

Nie zaobserwowano zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Nie pojawiły się także żadne obawy dotyczące bezpieczeństwa w odniesieniu do wyników badań laboratoryjnych, zmiany w pomiarach podstawowych czynności życiowych i/ lub zapisach EKG.

Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem (ang. *Summary of Risk Management Plan*) dla produktu leczniczego Ruconest® [113] (z dnia 18.05.2020)

Dokument ten stanowi podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Ruconest® i zawiera opis ryzyka związanego ze stosowaniem leku oraz wskazówki dotyczące jego minimalizacji umożliwiającej prowadzenie bezpiecznej terapii.

Lista zidentyfikowanego, istotnego ryzyka stosowania produktu leczniczego Ruconest® obejmuje:

- reakcje alergiczne u chorych z uczuleniem na króliki - ryzyko oparte na danych z programu rozwoju klinicznego konestatu alfa, literaturze dotyczącej alergii na króliki, a także danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu; jedynym poważnym ryzykiem zidentyfikowanym podczas badań klinicznych konestatu alfa była nadwrażliwość na produkt, przy czym wnioskowano z pojedynczego ciężkiego zdarzenia niepożądanego (ang. *serious adverse event*, SAE), które zaistniało u zdrowej ochotniczki leczonej w badaniu fazy I; był to epizod anafilaktyczny zależny od IgE występujący w ciągu kilku minut po przyjęciu pierwszej dawki konestatu alfa (100 j./ kg m.c.); u osoby tej stwierdzono silną alergię na króliki (pozytywne wyniki testów w oparciu o poziom IgE i testy skórne); anafilaktycznych zdarzeń niepożądanych nie zgłoszono jednak u żadnego pacjenta z HAE, który uczestniczył w badaniach w ramach programu rozwoju klinicznego; ponadto, retrospektywna analiza immunogenności wykazała, że pojedyncza i wielokrotna ekspozycja na konestat alfa nie indukowała wykrywalnych odpowiedzi przeciwciał IgE przeciwko alergenom królika lub innych zwierząt; również w analizie prospektywnej (badanie C1 1310) u żadnego pacjenta nie wystąpiła reakcja alergiczna po leczeniu konestatem alfa; mimo to, alergia na króliki stanowi przeciwwskazanie do stosowania produktu Ruconest®, jak wskazano w ChPL i ulotce dołączonej do produktu; należy również zwrócić uwagę, iż w populacji ok. 1 534 pacjentów, którzy do dnia 28 października 2018 r. przyjęli produkt leczniczy Ruconest® (łącznie dane ze wszystkich krajów, w których Ruconest® został zatwierdzony, z wyjątkiem USA) nie stwierdzono żadnych ciężkich, ani poważnych reakcji alergicznych (np. reakcja anafilaktyczna/ wstrząs) u chorych z potwierdzoną alergią na króliki; zdarzenia tego typu nie zostały także

odnotowane w USA (dane obejmujące 864 chorych, którym podano Ruconest® do dnia 28 października 2018 r.), pomimo iż w USA brak jest jakichkolwiek wymagań dotyczących badań przed ekspozycją. Narzędzia minimalizacji ryzyka w zakresie omawianego czynnika obejmują: rutynowe środki minimalizacji ryzyka opisane w ChPL (punkty 4.2, 4.3 i 4.4) oraz ulotce dla pacjenta (punkt 2) oraz dodatkowe środki minimalizacji ryzyka w postaci przygotowania materiałów edukacyjnych dla lekarzy i pacjentów;

- wykorzystanie pozarejestacyjne (ang. off-label use) – ocena ryzyka opiera się na danych literaturowych i uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu; przegląd dostępnych raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu wykazał, że zgłoszone przypadki stosowania pozarejestacyjnego obejmowały: stosowanie profilaktyczne lub stosowanie produktu Ruconest® z częstotnością większą (od 2 razy dziennie do 2 tygodni) niż uzasadniona (w razie potrzeby, łac. *pro re nata*, PRN) oraz stosowanie w ramach wskazań pozarejestacyjnych, takich jak leczenie nabytego obrzęku naczynioruchowego (ang. *acquired angioedema*, AAE), HAE typu III, niedoborów enzymów krążących/ defektów w układzie dopełniacza, podanie domięśniowe, stosowanie produktu mrożonego itp.; nie jest możliwe określenie częstotności pozarejestacyjnego stosowania konestatu alfa, ponieważ trudno jest dokładnie określić liczbę eksponowanych pacjentów; należy jednak zwrócić uwagę, iż zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie) związane z zastosowaniem produktu leczniczego Ruconest® *off-label* nie stanowiły nowego sygnału, ani problemu dotyczącego bezpieczeństwa; grupą pacjentów, która najprawdopodobniej odczuje ograniczoną skuteczność po zastosowaniu produktu Ruconest® będą pacjenci z AAE, ponieważ występują u nich przeciwciała neutralizujące przeciwko C1-INH, które prawdopodobnie inaktywują również działanie terapeutyczne rekombinowanego ludzkiego C1-INH w produkcie Ruconest®; ponadto profilaktyczne stosowanie preparatu Ruconest® może spowodować ataki przełomowe, które leczone mogą być za pomocą produktów zatwierdzonych do stosowania w napadach HAE. Narzędzia minimalizacji ryzyka w zakresie omawianego czynnika obejmują: rutynowe środki minimalizacji ryzyka opisane w ChPL (punkty 4.1 i 4.2) oraz ulotce dla pacjenta (sekcja 1 i 3);
- brak skuteczności – ocena ryzyka oparta jest na danych z badań klinicznych i danych uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu; w badaniach klinicznych stwierdzano brak skuteczności, jeśli czas do początku ustępowania objawów (odczucia ulgi przez pacjenta) był dłuższy niż 4 godziny; w badaniach RCT (C1 1205 i C1 1304) 39/41 (95%), jak również w badaniu C1 1310 RCT 35/44 (80%) pacjentów leczonych produktem Ruconest® odczuło ulgę w ciągu 4 godzin; w badaniu otwartym (C1 1205 OLE) 114/119 (95%) napadów leczonych pojedynczą dawką 50 j./kg zaczęło ustępować w ciągu 4 godzin, a w przypadku 13/133 (10%) napadów konieczne było podanie dodatkowej dawki leku; w badaniu C1 1310 OLE drugą dawkę podano w przypadku 9/224 (4%) napadów. Brak skuteczności obserwowano zatem w 5–20% przypadków, a ryzyko potrzeby podania drugiej dawki szacowane jest na 4–10% napadów; przegląd dostępnych danych uzyskanych po wprowadzeniu do obrotu wykazał, że występowanie braku skuteczności mieściło się w zakresie obserwowanym w badaniach klinicznych; chociaż trudno jest odróżnić brak

działania leku od postępującego nasilenia choroby, ze względu na znaną śmiertelność z powodu HAE, a zwłaszcza możliwość poważnych konsekwencji klinicznych ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego w okolicy krtani, brak skuteczności jest klasyfikowany jako istotne, zidentyfikowane ryzyko. Ryzyko braku skuteczności jest większe w przypadku niektórych wskazań pozarejestacyjnych, takich jak AAE; jeśli produkt nie jest podawany przez pracownika służby zdrowia, istnieje zwiększone ryzyko podania nieprawidłowej dawki lub błędnego podania produktu Ruconest®, co może skutkować zmniejszeniem jego skuteczności. Narzędzia minimalizacji ryzyka w zakresie omawianego czynnika obejmują: rutynowe środki minimalizacji ryzyka opisane w ChPL (punkt 4.2) oraz ulotce dla pacjenta (sekcja 3) oraz dodatkowe środki minimalizacji ryzyka w postaci przygotowania materiałów edukacyjnych dla lekarzy i pacjentów.

Lista potencjalnego, istotnego ryzyka stosowania produktu leczniczego Ruconest® obejmuje:

- reakcje alergiczne spowodowane tworzeniem się przeciwciał IgE przeciwko alergenom królika – ocena ryzyka oparta na piśmiennictwie dotyczącym alergii na króliki, danych zgłoszonych po wprowadzeniu do produktu obrotu i raporcie z badań nad IgE; analiza post-hoc 137 osób uczestniczących w badaniach klinicznych ujawniła 2 osoby, u których po zastosowaniu konestatu alfa zaobserwowano podwyższenie poziomu przeciwciał IgE przeciwko alergenom królika; jeden z nich otrzymał sól fizjologiczną w randomizowanej, kontrolowanej fazie badania, a ponowna ekspozycja na Ruconest® nie była związana z podwyższeniem poziomu przeciwciał IgE; u drugiego chorego odnotowano przeciwciała IgE przeciwko mięsu królika (tylko u tego pacjenta nie można wykluczyć indukcji przeciwciał IgE przeciwko temu alergenowi królika), jednak nie wystąpiła u niego odpowiedź typu alergicznego po pierwszej lub powtórnej ekspozycji na Ruconest®. W raporcie z badań IgE stwierdzono, że jednorazowe i wielokrotne narażenie na konestat alfa do 100 j./kg mc. nie indukowało wykrywalnych odpowiedzi przeciwciał IgE przeciwko alergenom królika lub innych zwierząt. Narzędzia minimalizacji ryzyka w zakresie omawianego czynnika obejmują: rutynowe środki minimalizacji ryzyka opisane w ChPL (punkt 4.4) oraz ulotce dla pacjenta (sekcja 4) oraz dodatkowe środki minimalizacji ryzyka w postaci przygotowania materiałów edukacyjnych dla lekarzy i pacjentów;
- reakcje alergiczne spowodowane tworzeniem się innych przeciwciał skierowanych przeciwko zanieczyszczeniom gospodarza (ang. *Host Related Impurities, HRI*) – ocena ryzyka oparta na raporcie z testów immunogenności; przeciwciała przeciwko HRI oceniano w próbkach pobranych od 205 pacjentów z HAE leczonych z powodu 704 napadów obrzęku naczynioruchowego uczestniczących w badaniach klinicznych C1 1202 i C1 1203 oraz w fazach RCT i OLE badań C1 1304 i C1 1310; poziomy przeciwciał anty-HRI potwierdzono testem wypierania u 27/205 pacjentów leczonych konestatem alfa; przeciwciała anty-HRI nie były związane z objawami klinicznymi, brak było również prawdopodobnego związku czasowego między zdarzeniami

niepożądanymi występującymi podczas leczenia lub nowymi ostrymi napadami HAE, a czasem wykrycia przeciwciał anty-HRI. W badaniu C1 1106, u 8/11 zdrowych ochotników otrzymujących 5 powtórzonych wstrzyknięć 100 U/ kg mc. stwierdzono obecność anty-HRI; ze względu na brak objawów klinicznych brak jest możliwości określenia częstości występowania reakcji alergicznych związanych z przeciwciałami anty-HRI. Narzędzia minimalizacji ryzyka w zakresie omawianego czynnika obejmują: rutynowe środki minimalizacji ryzyka opisane w ChPL (punkt 4.4) oraz ulotce dla pacjenta (sekcja 4) oraz dodatkowe środki minimalizacji ryzyka w postaci przygotowania materiałów edukacyjnych dla lekarzy i pacjentów;

- indukcję nabytego obrzęku naczynioruchowego spowodowaną tworzeniem się przeciwciał anty-C1-INH – ocena ryzyka oparta na raporcie z testów immunogenności; istnieje teoretyczne ryzyko powstania u pacjentów przeciwciał przeciwko konestatowi alfa wpływających na skuteczność produktu Ruconest®, tzw. przeciwciał neutralizujących; oceniono tworzenie się przeciwciał przeciwko konestatowi alfa oraz C1-INH pochodzącemu z osocza po pojedynczym i wielokrotnym podaniu produktu leczniczego Ruconest®, przeanalizowano farmakokinetykę aktywności C1-INH oraz odpowiedzi klinicznej po wielokrotnym podaniu produktu Ruconest®; nie stwierdzono przeciwciał neutralizujących przeciwko konestatowi alfa i pochodzącemu z osocza C1-INH; ponadto nie obserwowano wpływu na farmakokinetykę, ani nie stwierdzono oznak zmniejszonej skuteczności po wielokrotnym podaniu produktu Ruconest®; brak jest zatem podstaw do stwierdzenia, aby po leczeniu produktem Ruconest® powstawały przeciwciała neutralizujące. Narzędzia minimalizacji ryzyka w zakresie omawianego czynnika obejmują dodatkowe środki minimalizacji ryzyka w postaci przygotowania materiałów edukacyjnych dla lekarzy i pacjentów;
- powikłania zakrzepowo-zatorowe – ocena ryzyka oparta na dokumencie przedstawiającym stanowisko dotyczące trombogenności i danych z narażenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu; podczas pozarejestacyjnego podawania bardzo dużych dawek produktu C1-INH pochodzącego z osocza (produkt leczniczy Berinert® podawany w dawce 25 razy większej niż zalecana w napadzie obrzęku naczynioruchowego) noworodkom, które przeszły operację serca z krążeniem pozaustrojowym z powodu poważnych wad stwierdzono potencjalne ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych; oprócz interwencji chirurgicznej, która niesie za sobą istotne ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, istnieje teoretyczna obawa, czy obserwowane w tych przypadkach powikłania zakrzepowo-zatorowe są spowodowane przez C1-INH, który wpływa na układ fibrynolityczny; według danych dostępnych w literaturze, bazując na obserwacji parametrów krzepnięcia i fibrynolizy u pacjentów z HAE leczonych konestatem alfa, brak jest wpływu konestatu alfa na aktywację krzepnięcia i fibrynolizy u pacjentów z HAE w podawanych dawkach; odnotowano 1 przypadek zawału mięśnia sercowego u 58-letniego pacjenta uczestniczącego w badaniu C1 1304, ponad 2 miesiące po pojedynczym podaniu 100 j./kg m.c. konestatu alfa i jest mało prawdopodobne, aby było związane z podaniem analizowanej substancji. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu obejmowały zakrzepicę płuc, zator tętnicy płucnej, niedrożność, zakrzepicę, zakrzepicę żył podobojczykowych, zakrzepicę

żył szczytnych, przemijający napad niedokrwienności i udar naczyniowy mózgu, przy czym wszystkie te zdarzenia oceniono jako ciężkie i w większości przypadków nie podano jak się zakończyły; na podstawie dostępnych danych nie można zatem ustalić związku przyczynowego. Aby dodatkowo potwierdzić, że ryzyko zakrzepowo-zatorowe związane ze stosowaniem leku Ruconest® jest znikome, podjęto badanie w celu oceny jego wpływu na aktywację krzepnięcia i fibrynolizy u pacjentów z HAE, którzy brali udział w randomizowanej, kontrolowanej fazie badania C1 1205 RCT i otrzymywali konestat alfa (50 lub 100 j./kg mc.) lub sól fizjologiczną w leczeniu ostrego napadu; w badaniu tym Ruconest® nie miał wpływu na parametry krzepnięcia i fibrynolizy; brak jest zatem możliwości określenia częstotliwości występowania zdarzeń naczyniowo-zakrzepowych w wyniku przyjmowania konestatu alfa. Jednocześnie w badaniu odnoszącym się do profilaktycznego zastosowania osoczipochodnego C1-INH (produkt leczniczy Cinryze®), częstość występowania takich zdarzeń wynosiła około 5%; należy zwrócić uwagę, iż ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych szczególnie dotyczy osób z założonym na stałe cewnikiem dożylnym/portem, zakrzepicą w wywiadzie, podstawową miażdżycą tętnic, stosujących doustne środki antykoncepcyjne lub niektóre środki androgenowe, jak również osób skrajnie otyłych i trwale unieruchomionych;

- błędy w podaniu leku – ocena ryzyka oparte na danych dotyczących bezpieczeństwa uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu; analiza błędów w podaniu leku, w tym z towarzyszącymi zdarzeniami niepożądanymi lub bez nich, nie pozwoliła zidentyfikować konkretnych wzorców błędów i/ lub potencjalnych błędów sugerujących jakiegokolwiek nowe obawy dotyczące bezpieczeństwa; na wystąpienie błędów w podaniu leku narażeni są jednak szczególnie pacjenci/opiekunowie nie posiadający doświadczenia oraz chorzy z ograniczonym dostępem żylnym. Narzędzia minimalizacji ryzyka w zakresie omawianego czynnika obejmują dodatkowe środki minimalizacji ryzyka w postaci przygotowania materiałów edukacyjnych dla lekarzy i pacjentów;
- zdarzenia niepożądane związane z podaniem samodzielnym i/ lub domowym - większość zgłoszeń zdarzeń niepożądanych związanych z samodzielnym podaniem leku pochodzi z USA, przy czym, jak dotąd, brak jest danych wskazujących na zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych przy samodzielnym podawaniu leku; w Europie dopuszczenie do samodzielnego podawania leku jest ograniczone; najpoważniejszym zdarzeniem niepożądanym związanym z samodzielnym podawaniem leku może być zator powietrzny (wstrzyknięcie dużej ilości powietrza); pęcherzyki powietrza pojawić się mogą w przypadku, jeśli fiolka jest wstrząsana lub czynność ta wykonywana jest zbyt energicznie; jest to jednak ryzyko teoretyczne, ponieważ jest mało prawdopodobne, aby niewielka objętość pęcherzyków powietrza stanowiła zagrożenie bezpieczeństwa (zator powietrzny) po podaniu dożylnym. Przegląd dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu wykazał, że na podstawie dostępnych informacji nie zawsze można było stwierdzić, czy produkt Ruconest® był podawany w szpitalu czy w domu; poza tym, zgłoszone ciężkie zdarzenia dotyczyły głównie reakcji w miejscu infuzji, takich

jak wysypka, rumień, zakażenie i/ lub ból, nie zgłaszano natomiast zatorowości powietrznej. Ryzyko błędu podczas podania może być zwiększone w przypadku braku doświadczenia pacjenta lub opiekuna oraz u chorych z ograniczonym dostępem żylnym. Narzędzia minimalizacji ryzyka w zakresie omawianego problemu obejmują: rutynowe środki minimalizacji ryzyka opisane w ChPL (punkt 4.4) oraz ulotce dla pacjenta (sekcja 3) oraz dodatkowe środki minimalizacji ryzyka w postaci przygotowania materiałów edukacyjnych dla lekarzy i pacjentów.

Lista brakujących informacji odnosząca się do produktu leczniczego Ruconest® obejmuje:

- dane odnoszące się do stosowania konestatu alfa u pacjentów pediatrycznych w wieku 2-5 lat - odpowiednie, rutynowe środki minimalizacji ryzyka przedstawione zostały w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ruconest®,
- dane odnoszące się do stosowania konestatu alfa u kobiet karmiących piersią - odpowiednie, rutynowe oraz dodatkowe środki minimalizacji ryzyka przedstawione zostały w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ruconest®.

Ulotka dla pacjenta dla produktu leczniczego Ruconest® (2 100 j, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) zatwierdzona przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) [114]

W ulotce informacyjnej dla produktu leczniczego Ruconest® zamieszczonej na stronie amerykańskiej agencji FDA podsumowano m.in. profil bezpieczeństwa preparatu. Zawarte w niej informacje pochodzą z lipca 2014 roku.

Wskazania do stosowania produktu leczniczego Ruconest® ujęte w ulotce zatwierdzonej przez FDA obejmują: leczenie ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u dorosłych i młodzieży.

Ograniczenie stosowania: nie ustalono skuteczności u pacjentów z HAE z napadami w obrębie krtani.

Przeciwwskazania:

- znana lub podejrzana alergia na króliki i produkty pochodne królika,
- historia natychmiastowych reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji, na preparaty inhibitora C1 esterazy.

Ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawione w dokumencie

Mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja. W przypadku wystąpienia objawów należy przerwać stosowanie leku Ruconest® i zastosować odpowiednie leczenie. Objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji nadwrażliwości mogą obejmować: pokrzywkę (miejscową i/ lub uogólnioną), ucisk

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie i/ lub anafilaksję podczas lub po wstrzyknięciu leku Ruconest®.

Ciężkie tętnicze i żyłne epizody zakrzepowo-zatorowe (ang. *thromboembolic*, TE) zgłaszano po zastosowaniu zalecanej dawki produktów osocznego inhibitora C1 esterazy u pacjentów z czynnikami ryzyka (pacjenci z założonym na stałe cewnikiem żylnym/ portem, zakrzepicą w wywiadzie, miażdżycą tętnic, stosujący doustne środków antykoncepcyjne lub niektóre androgeny oraz cierpiący na skrajną otyłość i trwałe unieruchomieni). Należy monitorować pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka zdarzeń TE w trakcie i po podaniu produktu Ruconest®.

Działania/zdarzenia niepożądane

Ciężkim działaniem niepożądanym zgłaszanym w badaniach klinicznych jest reakcja anafilaktyczna. Częstymi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) zgłaszanymi w badaniach klinicznych były bóle głowy, nudności i biegunka.

W programie rozwoju klinicznego oceniano łącznie 940 podań produktu leczniczego Ruconest® u 236 pacjentów (objawowych i bezobjawowych), przy czym łącznie 205 chorych z objawowym HAE otrzymało konestat alfa z powodu 650 ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego. Wśród tych pacjentów 83 było leczonych z powodu pojedynczego napadu HAE, a u 122 ataki wystąpiły wielokrotnie.

Przeprowadzono 3 badania RCT, w których 137 pacjentów z ostrymi napadami HAE otrzymywało Ruconest® (początkowa dawka 50 j. / kg lub 100 j. / kg masy ciała) lub placebo (roztwór soli fizjologicznej).

Tabela 159. Działania/zdarzenia niepożądane występujące u $> 2\%$ pacjentów w 3 badaniach z randomizacją [114].

Zdarzenie/działanie niepożądane*	Ruconest®		Placebo (N=47)*
	100 j./kg mc (N=29)	50 j./kg mc^ (N=66)	
Łączna liczba pacjentów, u których wystąpiły działania/zdarzenia niepożądane, n (%)	4 (14)	6 (9)	13 (28)
Ból głowy, n (%)	3 (10)	0	2 (4)
Kichanie, n (%)	0	1 (2)	0
Obrzęk naczynioruchowy, n (%)	1 (3)	0	0
Rumień brzoźny, n (%)	0	1 (2)	0
Pieczenie w obrębie skóry, n (%)	0	1 (2)	0
Ból pleców, n (%)	0	2 (3)	0
Podwyższony poziom białka C-reaktywnego, n (%)	0	1 (2)	0
Podwyższony poziom D-dimeru, n (%)	0	1 (2)	0
Zawroty głowy, n (%)	1 (3)	0	0
Proceduralny ból głowy, n (%)	0	1 (2)	0

Zdarzenie/działanie niepożądane*	Ruconest®		Placebo (N=47)*
	100 j./kg mc (N=29)	50 j./kg mc^ (N=66)	
Tłuszczak, n (%)	0	1 (2)	0

*zdarzenia niepożądane podane zostały zgodnie z terminami MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), wersja 15.0.; ^5 chorych otrzymało dodatkową dawkę konestatu alfa (50 IU/ kg mc.); *Nie wymieniono zdarzeń występujących tylko u pacjentów otrzymujących placebo;

Zintegrowane wyniki badań RCT i faz OLE

Pod uwagę wzięto łącznie 205 pacjentów, u których wystąpiły ostre napady HAE (Ruconest® podano w sumie w celu leczenia 650 napadów choroby), w tym 124 chorych, którzy leczeni byli dawką 50 j./kg z powodu ≥ 1 epizodów.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie działań niepożądanych odnotowanych u $\geq 2\%$ pacjentów z HAE w dowolnej grupie przyjmującej produkt leczniczy Ruconest® w ramach zintegrowanego zestawu danych obejmującego 7 badań RCT i OLE.

Tabela 160. Działania/ zdarzenia niepożądane występujące u $> 2\%$ pacjentów w 7 badaniach (RCT i OLE) [114].

Zdarzenie/działanie niepożądane*	Ruconest®(niezależnie od dawki; do 100 j/kg), N=205
Ból głowy, n (%)	19 (9)
Nudności, n (%)	5 (2)
Biegunka, n (%)	5 (2)

*zdarzenia niepożądane podane zostały zgodnie z terminami MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), wersja 15.0.,

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków zawierających białka, Ruconest® może potencjalnie wywoływać reakcje immunogenności. Analizie poddano próbki pobrane od 205 chorych z HAE przed i po ekspozycji na Ruconest®. Zostały one przebadane pod kątem przeciwciał przeciwko osoczopochodnemu C1INH lub konestatowi alfa oraz przeciwciał przeciwko zanieczyszczeniom związanym z gospodarzem (HRI). Testy przeprowadzono przed i po leczeniu pierwszego ataku i kolejnych powtarzających się epizodów na 7, 22/ 28 i 90 dni po leczeniu produktem Ruconest®.

Tabela 161. Częstość występowania przeciwciał anty-C1INH i anty-HRI w pacjentów leczonych produktem Ruconest® [114].

Przeciwciała	Częstość występowania		
	Przed pierwszą ekspozycją na Ruconest®	Po pierwszej ekspozycji na Ruconest®	Po wielokrotnych ekspozycjach/ powtórnej ekspozycji na Ruconest®
anty-C1INH	1,2-1,6%	0,6-1,0%	0,5-2,2%
anty-HRI	1,0%	3,5-4,6%	5,7-17%

Co najmniej 10% pacjentów wytworzyło swoistą odpowiedź immunologiczną na Ruconest® po 5 leczonych nim atakach HAE.

Nie wykryto przeciwciał neutralizujących anty-C1INH.

Obserwowane przeciwciała anty-C1INH i anty-HRI nie były związane z niekorzystnymi objawami klinicznymi.

Wykrywanie powstawania przeciwciał w dużym stopniu zależy od czułości i swoistości testu. Ponadto na obserwowaną częstość występowania przeciwciał (w tym przeciwciał neutralizujących) w teście może wpływać kilka czynników, w tym: metodologia testu, postępowanie z próbkami, czas pobierania próbek, stosowane jednocześnie leki i choroba podstawowa. Z tych powodów porównanie częstości występowania przeciwciał przeciwko produktowi Ruconest® z częstością występowania przeciwciał przeciwko innym produktom może wprowadzać w błąd.

Zastosowanie produktu leczniczego Ruconest® w specyficznych populacjach

Ciąża

Badania przeprowadzone na szczurach i królikach przy dawkach do 12,5-krotności dawki 50 j/ kg u ludzi nie pozwoliły wykluczyć wpływu na rozwój zarodka i płodu. Nie ma jednak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań stosowania konestatu alfa u kobiet w ciąży. Badania reprodukcji na zwierzętach nie zawsze pozwalają przewidzieć reakcje występujące u człowieka, dlatego też produkt Ruconest® należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

Poród

Bezpieczeństwo i skuteczność podawania produktu Ruconest® przed lub w trakcie porodu nie zostały określone, dlatego też powinien być on stosowany tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie potrzebne.

Karmienie piersią

Brak jest informacji odnoszących się do przenikania konestatu alfa do mleka ludzkiego. Wiele leków przenika do mleka kobiecego, dlatego też należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Ruconest® kobiecie karmiącej.

Stosowanie u dzieci

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Ruconest® oceniano u 17 nastoletnich pacjentów (w wieku 13-17 lat) leczonych z powodu 52 napadów HAE. U 8/ 17 (47%) z nich wystąpiły działania niepożądane, choć żadne z nich nie były poważne. Najczęstszymi reakcjami (występującymi u co najmniej 2 pacjentów) były: ból brzucha, ból głowy oraz ból jamy ustnej i gardła.

Stosowanie w podeszłym wieku

Badania kliniczne produktu Ruconest® obejmowały 7 pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Była to liczba pacjentów niewystarczająca do tego, aby określić czy osoby w wieku podeszłym reagują inaczej niż młodszy pacjenci.

Zestawienie raportów dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych do Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organisation, WHO) [115]

Do października 2020 roku (dane aktualne na dzień 2.10.2020) do *Lareb* nie został zgłoszony żaden raport dotyczący zdarzeń niepożądanych.

Raporty zgłoszone do WHO (*VigiBase*, dane aktualne na dzień 2.10.2020)

Zgłoszonych zostały 1 755 raporty, dotyczące 1 755 pacjentów. W większości przypadków (88%) nie została podana płeć pacjentów, ani też ich wiek (92,3%). Pochodziły one głównie z Ameryki Północnej oraz Południowej (97%), a jedynie 3% raportów dotyczyło chorych z Europy.

Dane z ww. raportu przedstawiono w poniższej tabeli [Tabela 162].

Tabela 162. Raporty dotyczące działań niepożądanych występujących podczas leczenia konestatem alfa, zgłoszone bezpośrednio do WHO (*VigiBase*) [115].

Klasyfikacja układów i narządów		Raporty zgłoszone do: WHO (<i>VigiBase</i>)*
Ogólna liczba zgłoszonych raportów		1755
Działania niepożądane dotyczące:	krwi i układu limfatycznego	5
	serca	14
	wad wrodzonych i zaburzeń genetycznych	413
	ucha i błędnika	8
	oka	6
	układu endokrynnego	2
	żołądka i jelit	130
	zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania	885
	wątroby i dróg żółciowych	5
	układu immunologicznego	27
	infekcji i zakażeń pasożytniczych	176
	zranień i zatruc	448
	zaburzeń w badaniach diagnostycznych	28
	metabolizmu i odżywiania	16
	układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	36
	nowotworów	10
	układu nerwowego	92

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Klasyfikacja układów i narządów		Raporty zgłoszone do: WHO (VigiBase)*
	cięży i stanu okołoporodowego	13
	aspektów związanych z produktem	20
	zaburzeń psychiatrycznych	27
	nerek i dróg moczowych	7
	układu rozrodczego i piersi	12
	układu oddechowego i klatki piersiowej	97
	skóry i tkanki podskórnej	73
	okoliczności społecznych	7
	procedur medycznych i chirurgicznych	81
	zaburzeń naczyniowych	49

*Do 2.10.2020 roku.

Podsumowując, do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas stosowania konestatu alfa niezależnie od dawki należały: zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania, jak również nieprawidłowości należące do kategorii zranień i zatruc oraz wad wrodzonych i zaburzeń genetycznych.

14.10. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 163. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania C1 1205-01 [4].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane; randomizacja blokowa (wielkość bloku 3), centralna (niezależny statystyk), bez stratyfikacji, w stosunku 1:1:1 do grupy badanej I, II i kontrolnej, z zastosowaniem interaktywnego systemu zapowiedzi głosowych (ang. <i>Interactive Voice Response System</i> ; IVRS)
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: randomizacja centralna z zastosowaniem IVRS wskazuje, że kod randomizacji pozostał ukryty.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem, lekarzy i pacjentów; w grupie placebo stosowano sól fizjologiczną. Odpowiednio wykwalifikowana, niezaślepiena osoba przygotowywała roztwór do infuzji i dozowała go w nieprzezroczystych strzykawkach, identycznych dla rhC1INH i soli fizjologicznej. Nieprzezroczyste strzykawki zostały oznaczone identycznymi etykietami, które zawierały: numer pacjenta, numer protokołu oraz datę i godzinę przygotowania roztworu do infuzji.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem, lekarzy i pacjentów. Wyniki laboratorium diagnostycznego nie zostały ujawnione żadnemu personelowi badawczemu, dopóki badanie nie zostało odśledzone.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: z okresu obserwacji nie utracono żadnego pacjenta, przedstawiono odsetek pacjentów którzy nie ukończyli badania wraz z przyczynami, odsetek i przyczyny nieukończenia badania pomiędzy grupami były podobne.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	W badaniu zaraportowano wyniki dla wszystkich zdefiniowanych punktów końcowych.
Inne źródła błędu systematycznego	Niejasne	Niewielka liczba pacjentów uczestniczących w badaniu (łącznie <20 w każdej z grup).

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Tabela 164. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania C1 1310 [5]-[12].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane; randomizacja centralna ze stratyfikacją ze względu na płeć i lokalizację ataku obrzęku naczynioruchowego (stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji) w stosunku 3:2 do grup stosujących konestat alfa i placebo.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: randomizacja centralna pozwala przypuszczać, że kod randomizacji pozostał ukryty.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem, lekarzy i pacjentów; w grupie placebo stosowano sól fizjologiczną.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem, lekarzy i pacjentów.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: nie podano informacji na temat osób utraconych z okresu obserwacji – prawdopodobnie nie było takich pacjentów; odsetek pacjentów, którzy nieukończyli badania był bardzo niski (<5% w grupie badanej; 0% w grupie kontrolnej)
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.
Inne źródła błędu systematycznego	Niejasne	Relatywnie niewielka liczba pacjentów uczestniczących w badaniu (łącznie <50 w każdej z grup).

Tabela 165. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania I.M.P.A.C.T.1 [51]-[53], [60].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane; randomizacja przeprowadzona z zastosowaniem centralnego, zwalidowanego systemu komputerowego, przydzielającego każdemu pacjentowi unikalny numer.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: randomizacja centralna z zastosowaniem zwalidowanego systemu komputerowego wskazuje, że kod randomizacji mógł być ukryty.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem, lekarzy i pacjentów; objętość i wygląd stosowanych interwencji i placebo był identyczny.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem, lekarzy i pacjentów; objętość i wygląd stosowanych interwencji i placebo

Kategoria	Decyzja	Komentarz
		był identyczny.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: nie podano informacji na temat osób utraconych z okresu obserwacji – prawdopodobnie nie było takich pacjentów; odsetek pacjentów, którzy nieukończyli badania był bardzo niski (<1%)
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.
Inne źródła błędu systematycznego	Niejasne	Relatywnie niewielka liczba pacjentów uczestniczących w badaniu (łącznie <50 w każdej z grup).

Tabela 166. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Wayets i wsp. 1996/Kunschak i wsp. 1998 [54]–[55].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane; randomizacja blokowa (wielkość bloku ≥ 2), centralna, komputerowo wygenerowane losowe kody listy randomizacyjnej, w stosunku 1:1 do grupy badanej i kontrolnej.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: sponsor użył fiolek identycznych w każdej z grup, z kodem pacjenta; badacz nie wiedział czy kod oznaczał przydział do grupy badanej czy kontrolnej.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem, lekarzy i pacjentów; sponsor zastosował opakowania i fiolki identyczne w grupie badanej i kontrolnej, badacze nie wiedzieli do jakiej grupy został przydzielony pacjent, dodatkowo oceniane interwencje podawano w brązowych fiolkach i przyciemnianych strzykawkach.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem, lekarzy i pacjentów; sponsor zastosował opakowania i fiolki identyczne w grupie badanej i kontrolnej, badacze nie wiedzieli do jakiej grupy został przydzielony pacjent, dodatkowo oceniane interwencje podawano w brązowych fiolkach i przyciemnianych strzykawkach.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych na temat utrat pacjentów z okresu obserwacji (prawdopodobnie żaden z pacjentów nie został utracony) przy czym relatywnie dużo bo 36,1% zrandomizowanych chorych nie stawiało się na zaplanowane leczenie.

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczyń ruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Kategoria	Decyzja	Komentarz
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.
Inne źródła błędów systematycznych	Niejasne	Niewielka liczba pacjentów uczestniczących w badaniu (łącznie <20 w każdej z grup).

Tabela 167. Ocena ryzyka błędów systematycznych dla badania FAST-1 [76]-[78].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie/niejasne ryzyko błędów systematycznych	Komentarz: badanie określone jako randomizowane; randomizacja centralna w stosunku 1:1 do grupy badanej i kontrolnej, ze stratyfikacją, a następnie z zastosowaniem minimalizacji stochastycznej (80:20) w zależności od ośrodka i lokalizacji obrzęku (co stanowi pewne ograniczenie randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędów systematycznych	Komentarz: randomizacja centralna z zastosowaniem IVRS lub internetu wskazuje, że kod randomizacji pozostał ukryty. Dane z randomizacji były ściśle poufne i dostępne tylko osobom upoważnionym, do czasu odślepiania
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędów systematycznych	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem, lekarzy i pacjentów; podawany roztwór ikatybantu i placebo wyglądał identycznie.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędów systematycznych	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem, lekarzy i pacjentów; podawany roztwór ikatybantu i placebo wyglądał identycznie.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędów systematycznych	Komentarz: z okresu obserwacji w fazie RCT nie utracono żadnego pacjenta*.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędów systematycznych	W badaniu zraportowano wyniki dla wszystkich zdefiniowanych punktów końcowych.
Inne źródła błędów systematycznych	Niejasne	Niewielka liczba pacjentów uczestniczących w badaniu (łącznie <30 w każdej z grup).

*z informacji przedstawionej w załączniku do badania wynika, że niektórzy pacjenci przegrali udział w badaniu po fazie zaślepienia (tzn. nie uczestniczyli w fazie otwartej).

Tabela 168. Ocena ryzyka błędów systematycznych dla badania FAST-2 [76]-[78].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie/niejasne ryzyko błędów	Komentarz: badanie określone jako randomizowane;

Kategoria	Decyzja	Komentarz
	systematycznego	randomizacja centralna w stosunku 1:1 do grupy badanej i kontrolnej, ze stratyfikacją (w zależności od miejsca obrzęku: brzusznej lub skórnej, oraz jego nasilenia), a następnie z zastosowaniem minimalizacji stochastycznej (80:20) (co stanowi pewne ograniczenie randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: randomizacja centralna z zastosowaniem IVRS lub internetu wskazuje, że kod randomizacji pozostał ukryty. Dane z randomizacji były ściśle poufne i dostępne tylko osobom upoważnionym, do czasu odświeżenia
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem typu double-dummy, lekarzy i pacjentów; podawany roztwór ikatyanu i placebo go naśladujące wyglądały identycznie; podobnie tabletki kwasu traneksamowego i naśladujące je placebo miały taką samą wielkość kształt i kolor.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem typu double-dummy, lekarzy i pacjentów; podawany roztwór ikatyanu i placebo go naśladujące wyglądały identycznie; podobnie tabletki kwasu traneksamowego i naśladujące je placebo miały taką samą wielkość, kształt i kolor.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: z okresu obserwacji w fazie RCT nie utracono żadnego pacjenta*.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	W badaniu zareportowano wyniki dla wszystkich zdefiniowanych punktów końcowych.
Inne źródła błędu systematycznego	Niejasne	Niewielka liczba pacjentów uczestniczących w badaniu (łącznie <40 w każdej z grup).

*z informacji przedstawionej w załączniku do badania wynika, że niektórzy pacjenci przegrali udział w badaniu po fazie zaślepienia (tzn. nie uczestniczyli w fazie otwartej).

Tabela 169. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania FAST-3 [79]–[83].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane; randomizacja centralna w stosunku 1:1 do grupy badanej i kontrolnej, z zastosowaniem minimalizacji stochastycznej (80:20) (co stanowi pewne ograniczenie randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: randomizacja centralna pozwala przypuszczać, że kod randomizacji pozostał ukryty.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny)	Niskie/niejasne ryzyko błędu	Komentarz: badanie z podwójnym zaślepieniem lekarzy i

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Kategoria	Decyzja	Komentarz
związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	systematycznego	pacjentów; brak dokładniejszych danych.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zaślepieniem lekarzy i pacjentów; brak dokładniejszych danych.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: z okresu obserwacji oraz z badania utracono 1żadnego pacjenta
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.
Inne źródła błędu systematycznego	Niejasne	Niewielka liczba pacjentów uczestniczących w badaniu (łącznie <50 w każdej z grup).

14.11. OCENA BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS

Tabela 170. Ocena wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną).

Pytanie			Squeglia i wsp., 2016 [63], Spanò i wsp., 2018 [64]	Federici i wsp., 2018 [67]	Zanichelli i wsp., 2015 [68]
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	*	*
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji			
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.			
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej			
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	*	*	*
		Wybrana z odmiennej populacji			
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej			
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*	
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej			
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup			
		Raportowanie przez samego chorego			*
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak			
		Nie	*	*	*
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na ____ (podać najbardziej istotny czynnik):	*(Wybór grupy o analogicznej charakterystyce choroby)	*(Wybór grupy kontrolnej [podanie C1-INH przez pracownika służby zdrowia] oparty na wcześniejszym standardzie podania leku)	*(Wybór grupy o analogicznej charakterystyce choroby)
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki			
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny			
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny		*	
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego	*		*
		Brak opisu			

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Pytanie		Squeglia i wsp., 2016 [63], Spanò i wsp., 2018 [64]	Federici i wsp., 2018 [67]	Zanichelli i wsp., 2015 [68]
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*
		Nie		
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji		
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”	*	*
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych		
		Brak informacji	*	

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>

14.12. OCENA METODOLOGII PRZEGŁĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2

Tabela 171. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* część I.

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Pancholy i wsp., 2019 [116]	Hahn i wsp., 2017 [117]	Misra i wsp., 2016 [118]	LoVerde i wsp., 2017 [119]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	TAK
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	TAK
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i> , RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	NIE	NIE	NIE	NIE
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Pancholy i wsp., 2019 [116]	Hahn i wsp., 2017 [117]	Misra i wsp., 2016 [118]	LoVerde i wsp., 2017 [119]
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	Dla badań RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
	Dla badań nie-RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość metodologiczna przeglądu systematycznego	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 172. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* część II.

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Farkas i wsp., 2017 [120]	Bork i wsp. 2016 [121]	Riedl 2015 [122]	Nicola i wsp., 2019 [123]	Longhurst 2018 [124]	Burnham i Reinert. 2020 [125]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	NIE	Częściowo TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	NIE	NIE	Częściowo TAK	NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	TAK	TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i> , RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę	Dla badań RCT: TAK	Nie przeprowadzano	Nie przeprowadzano	Nie przeprowadzano	Nie przeprowadzano	Nie przeprowadzano	Nie przeprowadzano

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczyń ruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Farkas i wsp., 2017 [120]	Bork i wsp. 2016 [121]	Riedl 2015 [122]	Nicola i wsp., 2019 [123]	Longhurst 2018 [124]	Burnham i Reinert. 2020 [125]
syntezy wyników? [Kluczowa domena]	NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	meta-analizy	meta-analizy	meta-analizy	meta-analizy	meta-analizy	meta-analizy
	Dla badań nie-RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK
Jakość metodologiczna przeglądu systematycznego	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

14.13. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH W SKALI NICE

Tabela 173. Ocena badań jednoramiennych dla knestatu alfa zgodnie z kryteriami NICE cz. I.

Oceniane kryterium	Fuchs 2015 [13]	Farkas 2015-2018/Veszeli 2017 [14]-[16]	Andrasi i wsp. 2020/2019 [17]-[18]	Manson i wsp. 2014 [19]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	NIE (0 punktów)	NIE (brak danych; 0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (opis kryteriów niezbyt dokładny; 0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	NIE (brak danych; 0 punktów)	TAK (1 punkt)	NIE (w założeniu dane miały być zbierane prospektywnie, ale część danych była zgromadzona retrospektywnie; 0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	NIE (0 punktów)	TAK (podanie w ramach leczenia doraźnego, podanie w celach prewencyjnych; 1 punkt)	TAK (w zależności od lokalizacji obrzęku; 1 punkt)	NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	5 punktów	4 punkty	5 punktów	2 punkty

Tabela 174. Ocena badań jednoramiennych dla konestatu alfa zgodnie z kryteriami NICE cz. II.

Oceniane kryterium	Reshef i wsp. 2019 [25]-[30]	Faza przedłużona/kontynuacja (OLE) badania o akronimie C1 1205-01 [32], [2]	Faza przedłużona/kontynuacja (OLE) badania o akronimie C1 -1310 [33]-[36]	Rejestr europejski dla konestatu alfa: Valeriewa i wsp. [39]/Haki i wsp. [41]-[45]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Oceniane kryterium	Reshef i wsp. 2019 [25]-[30]	Faza przedłużona/ kontynuacja (OLE) badania o akronimie C1 1205-01 [32], [2]	Faza przedłużona/ kontynuacja (OLE) badania o akronimie C1 -1310 [33]-[36]	Rejestr europejski dla konestatu alfa: Valeriewa i wsp. [39]/Hakl i wsp. [41]-[45]
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (m.in. ze względu na liczbę leczonych ataków; 1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (w zależności od lokalizacji ataku; 1 punkt)
Ocena maksymalna	7 punktów	7 punktów	7 punktów	6 PUNKTÓW

Tabela 175. Ocena badań jednoramiennych dla konestatu alfa zgodnie z kryteriami NICE cz. III.

Oceniane kryterium	Rejestr czeski -Hakl i wsp., 2017 [46]	Zanichelli i wsp., 2015 [47]	Bernstein i wsp., 2019 [48]	Bernstein i wsp., 2018 [49]/ Moldovan i wsp., 2018 [50]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	NIE (brak danych; 0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (brak danych; 0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)

Oceniane kryterium	Rejestr czeski -Hakl i wsp., 2017 [46]	Zanichelli i wsp., 2015 [47]	Bernstein i wsp., 2019 [48]	Bernstein i wsp., 2018 [49]/ Moldovan i wsp., 2018 [50]
zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?				
Ocena maksymalna	2 PUNKTY	2 PUNKTY	2 PUNKTY	3 PUNKTY

Tabela 176. Ocena badań jednoramiennych dla koncentratu inhibitora C1 esterazy zgodnie z kryteriami NICE cz I.

Oceniane kryterium	I.M.P.A.C.T.2 [53], [56]-[62]	Dempster, 2018 [65]	Demir i wsp. 2019 [66]	Petraroli i wsp., 2015 [69]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	NIE (brak danych; 0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) (w zależności od umiejscowienia obrzeków)	TAK (grupy wydzielane w zależności od typu leczenia, sposobu podania, wcześniejszego przyjmowania/ naiwności na Berinert®, przejścia/ braku szkolenia w celu nauki samodzielnego podania leku) (1 punkt)	NIE (0 punktów)	TAK (wyniki rozdzielone w oparciu o wzorzec podawania leku – samodzielnie i przez pracownika służby zdrowia;1 punkt)
Ocena maksymalna	7 punktów	4 PUNKTY	2 PUNKTY	4 PUNKTY

Tabela 177. Ocena badań jednoramiennych dla koncentratu inhibitora C1 esterazy zgodnie z kryteriami NICE cz II.

Oceniane kryterium	Badanie o akronimie SABHA (Zanichelli i wsp., 2018) [70]	Fox i wsp. 2017 [71]	Busse i wsp., 2017 [72]	Farkas i wsp., 2016 [73]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Oceniane kryterium	Badanie o akronimie SABHA (Zanichelli i wsp., 2018) [70]	Fox i wsp. 2017 [71]	Busse i wsp., 2017 [72]	Farkas i wsp., 2016 [73]
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	TAK (częściowo – dane zarówno prospektywne, jak i retrospektywne; 1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (grupy wydzielone w oparciu o wiek; 1 punkt)	TAK (grupy wydzielone w zależności od obecności/ braku przeciwciał przeciw C1-INH; 1 punkt)
Ocena maksymalna	5 PUNKTÓW	5 PUNKTÓW	6 PUNKTÓW	7 PUNKTÓW

Tabela 178. Ocena badań jednoramiennych dla koncentratu inhibitora C1 esterazy zgodnie z kryteriami NICE cz III.

Oceniane kryterium	Farkas i wsp., 2013 [74]	Kreuz i wsp., 2012 [75]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (w zależności od lokalizacji obrzęku; 1 punkt)	TAK (1 punkt)
Ocena maksymalna	5 PUNKTÓW	5 PUNKTÓW

Tabela 179. Ocena badań jednoramiennych dla ikatybantu zgodnie z kryteriami NICE cz I.

Oceniane kryterium	Kontynuacja badania o akronimie FAST-1 – faza otwarta (OLE) [81], [76]	Kontynuacja badania o akronimie FAST-2 – faza otwarta (OLE) [82], [76]	Kontynuacja badania o akronimie FAST-3 – faza otwarta (OLE) [83], [79], [80]	Farkas i wsp. 2012 [84]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (brak danych; 0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) (w zależności od umiejscowienia obręzków, liczby leczonych ataków)	TAK (1 punkt) (w zależności od umiejscowienia obręzków, liczby leczonych ataków)	TAK (1 punkt) (w zależności od umiejscowienia obręzków, liczby leczonych ataków)	NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	7 punktów	7 punktów	7 punktów	4 punkty

Tabela 180. Ocena badań jednoramiennych dla ikatybantu zgodnie z kryteriami NICE cz II.

Oceniane kryterium	Bork i wsp. 2007 [85]	Maurer i wsp. 2013/2014 [86]-[87]	Aberer i wsp. 2014 [88]	Boccon-Gibod i wsp. 2012 [89]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (brak danych; 0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Oceniane kryterium	Bork i wsp. 2007 [85]	Maurer i wsp. 2013/2014 [86]-[87]	Aberer i wsp. 2014 [88]	Boccon-Gibod i wsp. 2012 [89]
punktów końcowych?				
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (w zależności od stosowanej dawki ikatybantu; 1 punkt)	TAK (m.in. w zależności od czasu do rozpoczęcia leczenia; 1 punkt)	TAK (w zależności od tego kto podawał oceniany lek, 1 punkt)	TAK (w zależności typu HAE, 1 punkt)
Ocena maksymalna	7 punktów	6 punktów	7 punktów	5 punktów

Tabela 181. Ocena badań jednoramiennych dla ikatybantu zgodnie z kryteriami NICE cz III.

Oceniane kryterium	Campos i wsp. 2014 [90]	Maurer i wsp., 2019 [92]	Zanichelli i wsp., 2017 [93]	Longhurst i wsp., 2017 [94]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	NIE (brak danych; 0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	NIE (0 punktów)	TAK (grupy wydzielane w zależności od ośrodka badania; 1 punkt)	TAK (grupy wydzielone w oparciu o diagnozę – rejestracyjne/ pozarejestracyjne stosowanie ikatybantu; 1 punkt)	TAK (grupy wydzielane w oparciu o etiologię obrzęku naczynioruchowego – dziedziczny vs nabyty; 1 punkt)

Oceniane kryterium	Campos i wsp. 2014 [90]	Maurer i wsp., 2019 [92]	Zanichelli i wsp., 2017 [93]	Longhurst i wsp., 2017 [94]
Ocena maksymalna	4 punkty	4 PUNKTY	5 PUNKTÓW	5 PUNKTÓW

Tabela 182. Ocena badań jednoramiennych dla ikatybantu zgodnie z kryteriami NICE cz IV.

Oceniane kryterium	Fernandez de Rojas i wsp., 2015 [95]	Caballero i wsp., 2018 [96]	Aberer i wsp., 2017 [97]	Longhurst i wsp., 2015 [98]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (grupy wydzielone w zależności od metody podania leku: samodzielnie/ przez pracownika służby zdrowia; 1 punkt)	TAK (grupy wydzielone w oparciu o status BMI; 1 punkt)	TAK (grupy wydzielone w oparciu o stosowanie/ niestosowanie profilaktyki długoterminowej; 1 punkt)	TAK (grupy wydzielone w oparciu o konieczność przyjęcia ponownych dawek ikatybantu; 1 punkt)
Ocena maksymalna	5 PUNKTÓW	5 punktów	5 PUNKTÓW	5 PUNKTÓW

Tabela 183. Ocena badań jednoramiennych dla ikatybantu zgodnie z kryteriami NICE cz V.

Oceniane kryterium	Longhurst i wsp., 2016 [99]	Longhurst i wsp., 2018 [100]	Toubi i wsp., 2018 [101]	Otani i wsp., 2017 [102]	Farkas i wsp., 2017 [103]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Oceniane kryterium	Longhurst i wsp., 2016 [99]	Longhurst i wsp., 2018 [100]	Toubi i wsp., 2018 [101]	Otani i wsp., 2017 [102]	Farkas i wsp., 2017 [103]
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	NIE (0 punktów)	TAK (grupy wydzielone w oparciu o ośrodek leczenia: Wielka Brytania vs inne kraje; 1 punkt)	TAK (grupy wydzielone w oparciu o ośrodek leczenia: Izrael vs inne kraje; 1 punkt)	TAK (grupy wydzielone w oparciu o administrację ikatybantu, samodzielna lub przez pracownika służby zdrowia; 1 punkt)	TAK (grupy wydzielone w oparciu o wiek pacjentów oraz stadium rozwoju morfologicznego w skali Tannera – dzieci i młodzież; 1 punkt)
Ocena maksymalna	4 PUNKTY	7 PUNKTÓW	5 PUNKTÓW	7 PUNKTÓW	7 PUNKTÓW

Tabela 184. Ocena badań jednoramiennych dla ikatybantu zgodnie z kryteriami NICE cz VI.

Oceniane kryterium	Hinde i wsp., 2020 [104]	Honda i wsp., 2021 [105]	Bygum i wsp., 2019 [106]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)

Oceniane kryterium	Hinde i wsp., 2020 [104]	Honda i wsp., 2021 [105]	Bygum i wsp., 2019 [106]
warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	Podział ze względu na sposób podania ikatybantu – samodzielnie lub przez pracownika opieki zdrowotnej/ lekarza		Podział ze względu na wiek – pacjenci w wieku podeszłym (65 lat i więcej) oraz młodszy (poniżej 65 roku życia).
Ocena maksymalna	7 punktów	3 punkty	6 punktów

14.14. OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ

Tabela 185. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
Treatment Effect Questionnaire (TEQ)	Kwestionariusz do oceny efektów leczenia objawów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Kwestionariusz TEQ złożony jest z 3 pytań, pozwalających ocenić objawy HAE w czasie. W każdym punkcie czasowym dla każdej lokalizacji anatomicznej dotkniętej chorobą, pacjenci oceniali nasilenie objawów (przy użyciu 7-punktowej skali kategorialnej, od „znacznie gorsze” do „znacznie lepsze”. pytanie 1: w jakim stopniu ogólne nasilenie ataku [miejsce odpowiedniego ataku] zmieniło się od czasu otrzymania wlewu?), czy objawy napadu HAE zaczęły się znacznie zmniejszać („tak” lub „nie”)?; pytanie 2: ogólnie, czy intensywność [miejsce odpowiedniego ataku] zaczęła się nasilać? zmniejszyć się zauważalnie od czasu otrzymania wlewu? i czy jego objawy były minimalne (ledwo zauważalne; „tak” lub „nie”); pytanie 3: czy w tej chwili [miejsce odpowiedniego ataku] objawy napadu HAE są minimalne (ledwo zauważalne)? Źródło: [5]
Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) - Słownik terminów medycznych stosowanych podczas czynności rejestracyjnych	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.
Wizualna skala analogowa	Skala pozwalająca na ocenę nasilenia bólu lub innej cechy. Jest to graficzna skala, na

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
(ang. <i>Visual Analog Scale</i>; VAS)	której chory ocenia natężenie bólu (lub innej cechy) w przedziale od 0 do 10 cm (100 mm), gdzie 0 oznacza brak bólu (brak danej cechy), a 10 cm (100 mm) najsilniejszy możliwy ból (lub największe możliwe nasilenie danej cechy). Wyższy wynik oznacza silniejszy ból (lub nasilenie danej cechy) Źródło: https://www.mp.pl/bol/wytyczne/91404,skale-oceny-bolu

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



14.15. TABELE POMOCNICZE

Tabela 187. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne 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 188. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [332].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 189. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		Referencja
Wybór badania	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób	Tak, niezależna walidacja kryteriów
		Tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)^ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
		Brak opisu
	Reprezentatywność grupy przypadków	Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
		Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona
	Wybór grupy kontrolnej	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
		Brak opisu
Porównywalność	Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana
		Brak opisu
Ekspozycja	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem rozpoznania choroby
		Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających
		Wiarygodna dokumentacja medyczna
		Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy
		Wywiad, bez zamaskowania
	Ustalenie ekspozycji	Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezwyfikowanej dokumentacji medycznej
		Brak opisu
		Tak
	Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?	Nie
		Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach
Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik		Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Tabela 190. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [336].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach) pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów

Tabela 191. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*[337].

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<u>TAK, jeśli jest zawarta:</u> - populacja, - interwencja, - komparator, - punkty końcowe. <u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u> - ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK NIE
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy: - pytanie (pytania) badawcze, - strategię wyszukiwania, - kryteria włączenia/wykluczenia, - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <u>TAK, jeśli:</u> Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim: - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności, - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.	TAK Częściowo TAK NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT), - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT), - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.	TAK NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego), - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań, - przeszukano rejestry badań klinicznych, - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny, - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”, - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone, - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka.	TAK NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań, - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków.	TAK NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <u>TAK, jeśli dodatkowo:</u> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u> - opisano populację, - opisano interwencję, - opisano komparatory, - opisano punkty końcowe, - opisano projekt badania. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u> - szczegółowo opisano populację, - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>), - określono ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK Częściowo TAK NIE
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i> , RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Dla badań RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - czynników zakłócających ORAZ - błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli:</u> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji o źródłach finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć „TAK”.</i>	TAK NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<u>Dla badań RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła, - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych, - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB, - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego, - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników, - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę	TAK NIE

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
heterogeniczność wyników?	potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów, - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań **Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 192. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: XXXXXXXXXX

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania:		
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook.		
Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS.		
Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.		
Ocena przeglądów systematycznych zgodnie ze skalą AMSTAR 2:		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
Kryteria włączenia pacjentów do badania:		
Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna

Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



14.16. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPowiednika REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza problemu decyzyjnego.
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	
Tytuł Analizy klinicznej:	Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autor/autorzy Analizy klinicznej:	
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> 30.10.2020, aktualizacja 17.08.2021. <u>Analiza kliniczna:</u> 30.10.2020, aktualizacja 17.08.2021.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział w których podano te informacje)
1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: sierpień 2021). <u>Analiza kliniczna:</u> Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 13.08.2021).
2. Czy analiza kliniczna zawiera:	
2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?	Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3, oraz w <u>Analizie problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 2.
2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują

14.16. Ankieta zgodności przeprowadzenia analizy problemu decyzyjnego oraz analizy klinicznej z „Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu



	się w osobnym dokumencie <u>Analiza problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 4.
2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4 oraz rozdz. 14.1.
2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 14.1 i 14.2, • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 14.1 i 14.2, • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4 oraz rozdz. 3, • metodyki badań: rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 14.1.
2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4, i rozdz. 8.
3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3., rozdz. 4, rozdz. 9 (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 1 i 2, • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3, rozdz. 4 i rozdz. 9 (Dyskusja).
4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:	
4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 5.3, 5.4, 5.5 i 6; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 4 i 5 (uzasadnienie wyboru komparatora).
4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4.2.; rozdz. 14.1.3 oraz rozdz. 14.4.
4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 14.1.
4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 14.1 oraz 14.2.
4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej – wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • informacji na temat odsetka osób, które przestały

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



	uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 5.; rozdz. 14.4.
4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 5 oraz rozdz. 6.
4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, <u>aktualne na dzień złożenia wniosku</u> , pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 7.
5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Nie dotyczy.
6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?	Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u> : rozdz. 8. Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 12.
7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u> : rozdz. 8. Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 12.

14.17. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	30.10.2020 (aktualizacja: 17.08.2021)

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały, w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4; rozdz. 2.6; rozdz. 14.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3 oraz 14.1.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4 i rozdz. 14.1.
2.1.1. Źródła danych	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 2.2; rozdz. 14.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3; rozdz. 3, rozdz. 14.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i>	Tak, rozdz. 2.3 i rozdz. 14.1.

• przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukiwanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych.	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 14.1.1 i rozdz. 14.1.2.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> • <i>słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania,</i> • <i>użyte operatory logiki Boole'a,</i> • <i>użyte filtry,</i> • <i>przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,</i> • <i>liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</i>	Tak, rozdz. 14.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy rozróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 2.6, rozdz. 5 i rozdz. 6.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 3 i rozdz. 14.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 14.1, rozdz. 2.2 i 2.3.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 14.1 i rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzystości podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 14.1 (rozdz. 14.1.3).
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 14.14; rozdz. 14.15.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).

<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	Tak, rozdz. 14.10.
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Tak, rozdz. 14.11.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 14.13.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 14.12.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy.
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Tak, rozdz. 8, rozdz. 10 i rozdz. 14.8.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 14.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 14.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 14.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5.3, 5.4, 5.5. a także badania o niższej wiarygodności – rozdz. 6.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 14.4.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrahowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8 i rozdz. 14.15 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą meta-analizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Przeprowadzenie meta-analizy było niemożliwe z uwagi na brak homogenności zidentyfikowanych badań (szczegóły: rozdz. 14.5)
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6. W przypadku badań RCT było to utrudnione z uwagi na zbyt zróżnicowane definicje

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



	punktów końcowych i projekty badań.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6 oraz 14.7.
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Tak, rozdział 14.5, rozdz. 9.
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6 oraz Streszczenie.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic).	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
2.2.2. Meta-analiza (synteza ilościowa)	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Z uwagi na znaczną heterogenność badań nie było możliwe przeprowadzenie meta-analizy - rozdz. 14.5.
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki meta-analiz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Z uwagi na znaczną heterogenność badań nie było możliwe przeprowadzenie meta-analizy - rozdz. 14.5.
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do meta-analizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Z uwagi na znaczną heterogenność badań nie było możliwe przeprowadzenie meta-analizy - rozdz. 14.5.
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Z uwagi na znaczną heterogenność badań nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego - rozdz. 14.5.
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Z uwagi na znaczną heterogenność badań nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego - rozdz. 14.5.
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Z uwagi na znaczną heterogenność badań nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego - rozdz. 14.5.
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Tak – przegląd w rozdziale 14.1; jednakże z uwagi na znaczną heterogenność badań nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego - rozdz. 14.5.
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> <i>Zastosowano:</i> • metodę Buchera, • porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison), • metodę Bayesa, • meta-analizę sieciową metodą Lumley’a (ang. Lumley network meta-analysis), • metaregresję.	Z uwagi na znaczną heterogenność badań nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego - rozdz. 14.5.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne</i>	Tak – przedstawiono wyniki osobnych badań dla interwencji

metody odpowiednie pogrubzić: proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison), - porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls), - porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison).	wnioskowanej i komparatorów (w porównaniu z placebo) oraz zestawienie wyników badań o niższej wiarygodności - rozdz. 5.3, 5.4, 5.5 oraz rozdz. 6.
Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?	Nie dotyczy.
Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?	Nie dotyczy.
2.3. Ocena bezpieczeństwa	
Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6 i rozdz. 7.
Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6 i rozdz. 7.
Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6 i rozdz. 7.
Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?	Tak, rozdz. 7.
Jeśli strategia wyszukiwania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?	Nie, rozdz. 2.5.
Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?	Tak, rozdz. 7.
Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?	Nie uzyskano dostępu do PSUR
Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jak i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?	Nie.
Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działani niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?	Nie, nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących interwencję wnioskowaną z komparatorami.
Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
Czy wyniki meta-analiz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?	Nie dotyczy (nie przeprowadzono meta-analizy)
Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej meta-analizy?	Nie dotyczy (nie przeprowadzono meta-analizy)
Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?	Nie dotyczy (nie przeprowadzono meta-analizy)
Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?	Nie dotyczy (nie przeprowadzono meta-analizy)
Czy opracowaną meta-analizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?	Nie dotyczy (nie przeprowadzono meta-analizy)
Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji	Z uwagi na zróżnicowanie metodyki badań (charakterystyki populacji włączonej do badań, definicji

Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



<i>i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	ocenianych punktów końcowych) tabelaryczne zestawienie wyników było utrudnione.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, rozdział 5.
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędów systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 10.
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Nie dotyczy, nie było możliwości przeprowadzenia analiz wrażliwości.
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Rozdz. 9 (uwzględniono badania eksperymentalne oraz badania obserwacyjne)
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wpływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 11.