



**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).**

Przegląd systematyczny badań



Kraków, maj-czerwiec 2012 (z uzupełnieniem grudnia 2012)



Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy

Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. Oddział w Polsce
ul. Wspólna 35 lok.7
00 – 519 Warszawa

Adres korespondencyjny

Centrum HTA Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. komandytowa
os. Mozarta 1/29; 31-232 Kraków
e-mail: centrumhta@centrumhta.com;
telefon: 0 607 345 792

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Spis treści

Spis akronimów wykorzystanych w trakcie opracowania.....	5
Zdefiniowanie niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	8
Kluczowe informacje z analizy klinicznej.....	9
Streszczenie	12
1. Cel przeprowadzenia analizy klinicznej	20
2. Metody przeprowadzenia analizy klinicznej	21
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej	21
2.2. Metody wyszukiwania opracowań wtórnych (badań wtórnych).....	22
2.3. Metody wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	23
2.4. Kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego	24
2.5. Ocena profilu bezpieczeństwa.....	25
2.6. Selekcja informacji.....	26
2.7. Metody oceny wiarygodności badań klinicznych	27
2.8. Metody ekstrakcji danych do analizy klinicznej.....	28
2.9. Synteza danych	29
3. Analiza problemu decyzyjnego.....	33
3.1. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym.....	33
3.2. Populacja	35
3.3. Interwencja (technologia wnioskowana)	35
3.4. Interwencje alternatywne – komparatory (technologie opcjonalne).....	35
3.5. Efekty zdrowotne.....	36
4. Przegląd medycznych baz danych	38
4.1. Wstęp.....	38
4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych	38
4.3. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych (RCT) włączonych do analizy klinicznej	41
5. Analiza kliniczna stosowania konestatu alfa (Ruconest®) w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	43
5.1. Analiza kliniczna stosowania konestatu alfa w porównaniu do placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym - porównanie bezpośrednie.....	43
5.1.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania konestatu alfa w porównaniu do placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym - porównanie bezpośrednie	45
5.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania konestatu alfa w porównaniu do placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym - porównanie bezpośrednie	57
5.1.3. Podsumowanie analizy klinicznej stosowania konestatu alfa w porównaniu do placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	64
5.2. Analiza kliniczna stosowania konestatu alfa w porównaniu do ikatybantu w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.....	70
5.2.1. Analiza kliniczna stosowania konestatu alfa w porównaniu do ikatybantu w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym - porównanie bezpośrednie	70
5.2.2. Analiza kliniczna stosowania konestatu alfa w porównaniu do ikatybantu w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym - porównanie pośrednie	70
5.2.3. Analiza kliniczna stosowania ikatybantu w porównaniu do placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym - porównanie bezpośrednie	71

5.3. Analiza kliniczna stosowania konestatu alfa w porównaniu do koncentratu inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	105
5.3.1. Analiza kliniczna stosowania konestatu alfa w porównaniu do koncentratu inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym - porównanie bezpośrednie	105
5.3.2. Analiza kliniczna stosowania konestatu alfa w porównaniu do koncentratu inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym - porównanie pośrednie	105
5.3.3. Analiza kliniczna stosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy w porównaniu do placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym - porównanie bezpośrednie	106
5.4. Analiza kliniczna stosowania konestatu alfa w porównaniu do ikatybantu i koncentratu inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym – meta-analiza sieciowa	132
6. Badania o niższej wiarygodności	133
6.1. Wstęp	133
6.2. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności	133
7. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa	136
7.1. Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz raportów o działaniach niepożądanych	136
7.2. Inne źródła danych	138
7.3. Podsumowanie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa	138
8. Opracowania wtórne (badania wtórne)	140
8.1. Wstęp	140
8.2. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań wtórnych (badań wtórnych)	140
9. Dyskusja	143
10. Ograniczenia analizy klinicznej	156
11. Wnioski końcowe	160
12. Bibliografia	164
13. Spis tabel, wykresów, schematów	176
14. Aneks	183
14.1. Przegląd medycznych baz danych	183
14.2. Tabelaryczne zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej	216
14.3. Charakterystyki Produktów Leczniczych	219
14.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy / porównania pośredniego	225
14.5. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (critical appraisal) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach	252
14.6. Badania nieopublikowane	269
14.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności	271
14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań wtórnych (badań wtórnych)	281
14.9. Wykresy uzupełniające analizę kliniczną (wykresy dla przeprowadzonych meta-analiz: konestat alfa w dawce 100 j./kg masy ciała vs placebo)	293
14.10. Ocena włączonych badań klinicznych (RCT) w skali Jadad	303
14.11. Analiza wyników w skali GRADE	304
14.12. Tabele pomocnicze	307

Spis akronimów wykorzystanych w trakcie opracowania

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
ARR	ang. <i>Absolute Risk Reduction</i> ; Bezwzględne zmniejszenie ryzyka
b.d.	Brak danych
C1	Białko (esteraza) - składowa kaskady układu dopełniacza
C1 INH	ang. <i>C1 inhibitor</i> ; Inhibitor składowej kaskady dopełniacza C1
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 1304-01	Akronim badania klinicznego porównującego efektywność kliniczną konestatu alfa z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
CHAEN	ang. <i>Canadian Hereditary Angioedema Network</i> ; Kanadyjskie Towarzystwo Chorych na Dziedziczny Obrzęk Naczynioruchowy
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CM UJ	Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna Oparta na Dowodach Naukowych
EKG	Elektrokardiogram
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

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
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</i> ; Akronim badania klinicznego porównującego efektywność kliniczną ikatybantu z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.
FAST-3	ang. <i>For Angioedema Subcutaneous Treatment</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
HAS	franc. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HIV	ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> ; Ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>Hazard ratio</i> ; Hazard względny
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena technologii medycznych
IK	Wynik istotny klinicznie
I.M.P.A.C.T.1	ang. <i>International Multicenter Prospective Angioedema C1-Inhibitor Trial</i> ; Akronim badania klinicznego porównującego efektywność kliniczną koncentratu inhibitora C1 esterazy z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.
I.M.P.A.C.T.2	ang. <i>International Multicenter Prospective Angioedema C1-Inhibitor Trial</i> ; Akronim badania klinicznego porównującego efektywność kliniczną koncentratu inhibitora C1 esterazy z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym faza otwarta badania o akronimie I.M.P.A.C.T.1.
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa Agencja Oceny Technologii Medycznych
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
IS	ang. <i>Investigator Score</i> ; 6-stopniowa skala do oceny intensywności obrzęku stosowana przez badacza
IS	Wynik istotny statystycznie
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
lnHR	Logarytm naturalny hazardu względnego
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Słownik terminologii medycznej

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
mITT	ang. <i>modified Intention To Treat</i> ; Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (dotyczy pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku)
MTC	ang. <i>Mixed Treatment Comparison</i> ; Meta-analiza sieciowa
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NIHR	ang. <i>National Institute for Health Research</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem
NK	Wynik nieistotny klinicznie
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (interwencji/technologii wnioskowanej) zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) 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.
NS	Wynik nieistotny statystycznie
OLE	ang. <i>Open Label Extension</i> ; Przedłużona faza otwarta badania klinicznego
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa).
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotny, badanie
PPA	ang. <i>Per Protocol Analysis</i> ; Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania
Peto OR	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
RCT	ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
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
SSACI	hiszp. <i>Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology</i> ; Hiszpańskie Towarzystwo Alergologii i Klinicznej Immunologii
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analog Scale</i> ; Wizualna skala analogowa - skala służąca do oceny intensywności ataku obrzęku (w odczuciu pacjenta)
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WMD	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Ważona różnica w średnich wartościach; "średnia ważona różnica"

Zdefiniowanie niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [237]
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
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.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Kluczowe informacje z analizy klinicznej

- I. Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Ruconest[®] (konestat alfa) stosowanego w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.
- II. Analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [235], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* [236] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia [237].
- III. Analizę przeprowadzono w odniesieniu do wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych): koncentratu inhibitora C1 esterazy, ikatybantu.
- IV. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano: 6 randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie [1]-[23] (2 badania dotyczące porównania konestatu alfa z placebo [1]-[2], [3]-[4], 2 badania dotyczące porównania ikatybantu z placebo [5]-[10], [11]-[13] oraz 2 badania dotyczące porównania koncentratu inhibitora C1 esterazy z placebo [14]-[21], [22]-[23]), 8 badań o niższej wiarygodności (badania bez grupy kontrolnej, badania opisowe) [10]-[11], [24]-[33], 3 badania nieopublikowane (w toku, z trwającą rekrutacją lub zakończonych, ale wyniki których nie zostały jeszcze opublikowane) [34]-[36], 7 publikacji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [37]-[43] oraz 20 opracowań wtórnych (badań wtórnych: przeglądy systematyczne, raporty HTA, analizy zbiorcze) [44]-[64] uwzględniających konestat alfa oraz jego komparatory (technologie opcjonalne: koncentrat inhibitora C1 esterazy, ikatybant) w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym.
- V. **Ostatecznie nie przeprowadzono bezpośredniego porównania konestatu alfa z wybranymi komparatorami – technologiami opcjonalnymi** (koncentratem inhibitora C1 esterazy oraz ikatybantem) w leczeniu ostrych ataków obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym; lek dotychczas testowano w badaniach klinicznych jedynie względem placebo stąd brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących analizowane substancje. **Porównanie pośrednie konestatu alfa z wybranymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi) również nie było możliwe**, ponieważ w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań klinicznych wystarczająco homogenicznych względem siebie. W związku z powyższym **zdecydowano o przeprowadzeniu porównania** (przedstawienia odrębnych badań klinicznych odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych): **konestatu alfa z placebo** (porównanie bezpośrednie) **oraz wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych) z placebo** (porównanie bezpośrednie) **w analizowanym wskazaniu**.
- VI. **Przeprowadzone analizy wykazały, że stosowanie konestatu alfa w dawce 50 j./kg masy ciała (zarejestrowana dawka leku [37]) w porównaniu do placebo w ramach leczenia ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym jest ([1]):**
 - **istotnie statystycznie bardziej skuteczne ($p < 0,05$)** w zakresie: wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz redukcji ryzyka niepowodzenia leczenia po 4 godzinach obserwacji, skrócenia mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku oraz mediany czasu do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta po 48 godzinach obserwacji,
 - **równie skuteczne ($p > 0,05$)** w zakresie: skrócenia mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku oraz mediany czasu do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku w ocenie badacza po 48 godzinach obserwacji.

Stosowanie konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała w porównaniu do placebo w ramach leczenia ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchomym jest:

- **istotnie statystycznie bardziej skuteczne ($p < 0,05$)** w zakresie: wystąpienia odpowiedzi na leczenie (badania [1] i [3]) oraz meta-analiza wyników badań [1] i [3]) oraz redukcji ryzyka niepowodzenie leczenia (badania [1] i [3]) oraz meta-analiza wyników badań [1] i [3]) po 4 godzinach obserwacji, skrócenia mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta (badania [1] i [3]) oraz meta-analiza wyników badań [1] i [3]) oraz w ocenie badacza (badania [1] i [3]) po 48 godzinach obserwacji, skrócenia mediany czasu do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta (badania [1] i [3]) oraz meta-analiza wyników badań [1] i [3]) oraz w ocenie badacza (meta-analiza wyników badań [1] i [3]) po 48 godzinach obserwacji,
- **równie skuteczne ($p > 0,05$)** w zakresie: skrócenia mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza (meta-analiza wyników badań [1] i [3]) oraz mediany czasu do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku w ocenie badacza (badania [1] i [3]) po 48 godzinach obserwacji.

W zakresie profilu bezpieczeństwa konestat alfa w dawce 50 j./kg masy ciała (*zarejestrowana dawka leku* [37]) w porównaniu do placebo w ramach leczenia ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchomym wywoływał **równie często ($p > 0,05$): jakiegokolwiek działania niepożądane, działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, ostre działania niepożądane po 90 dniach obserwacji; nie zanotowano wystąpienia poważnych działań niepożądanych po 90 dniach obserwacji [1].**

Konestat alfa w dawce 100 j./kg masy ciała w porównaniu do placebo w ramach leczenia ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchomym wywoływał: **istotnie statystycznie rzadziej ($p < 0,05$): jakiegokolwiek działania niepożądane (badanie [3]), ostre działania niepożądane (meta-analiza wyników badań [1], [3]) oraz **równie często ($p > 0,05$)**: jakiegokolwiek działania niepożądane (badanie [1]), działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, ostre działania niepożądane, poważne działania niepożądane (badania [1], [3]) oraz jakiegokolwiek działania niepożądane, działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, poważne działania niepożądane (meta-analiza wyników badań [1], [3]) po 90 dniach obserwacji.**

Należy podkreślić, że **nie odnotowano żadnych zgonów ani rezygnacji z udziału w badaniu w związku z zastosowanym leczeniem** po 90 dniach obserwacji. Nie odnotowano również przypadków odpowiedzi odpornościowej na zastosowany konestat alfa ani na białka królicze (obecne w śladowych ilościach w preparacie).

- VII. Wybrane komparatory (technologie opcjonalne): ikatybant [5]-[10], [11]-[13] i koncentrat inhibitora C1 esterazy [14]-[21], [22]-[23], również były istotnie statystycznie bardziej skuteczne w porównaniu do placebo w analizowanym wskazaniu oraz istotnie częściej niż placebo wywoływały działania niepożądane.
- VIII. Wyniki **badania o niższej wiarygodności** [24]-[29] potwierdzają, że konestat alfa jest skuteczny w terapii kolejnych ataków obrzęku, niezależnie od ich umiejscowienia, w leczeniu ostrych napadów obrzęku u pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchomym oraz ma akceptowalny profil bezpieczeństwa i jest dobrze tolerowany przez chorych.
- IX. Wnioski z niniejszej analizy są zgodne z wnioskami innych autorów, porównujących efektywność kliniczną konestatu alfa w ramach **opracowań wtórnych (badania wtórnych: przeglądów systematycznych, raportów HTA i analiz zbiorczych)** [44]-[55], [61]-[64] oraz bezpieczeństwo w oparciu o publikacje dotyczące dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [37]-[43].
- X. **Wnioski**: Konestat alfa jest istotnie statystycznie oraz klinicznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczyń ruchomym, niezależnie od umiejscowienia obrzęków oraz częstości ich występowania. W zakresie profilu bezpieczeństwa nie odnotowano poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ani rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych;

lek nie wywoływał również nieprzewidywanych działań niepożądanych oraz był dobrze tolerowany przez pacjentów w długim okresie leczenia. **Z powyższych względów konestat alfa (Ruconest®) 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 znacznie przewyższają potencjalne ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych.**

Streszczenie

Cel analizy klinicznej:

- określenie efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Ruconest[®] (konestat alfa) w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym względem wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych): koncentratu inhibitora C1 esterazy (Berinert[®] P) lub ikatybantu (Firazyr[®]).

Metody:

- analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych [235], 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 [236] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia [237];
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności dla oceny profilu bezpieczeństwa;
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne);
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy, została określona na podstawie skali *Jadad* (randomizowane badania kliniczne), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE*;
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny;
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*[®].

Badania włączone do analizy klinicznej:

- w wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano łącznie kilkaset publikacji; na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych; do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 64 publikacje; odnaleziono łącznie: 6 randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie [1]-[23] (2 badania dotyczące porównania konestatu alfa z placebo [1]-[2], [3]-[4], 2 badania dotyczące porównania ikatybantu z placebo [5]-[10], [11]-[13] oraz 2 badania dotyczące porównania koncentratu inhibitora C1 esterazy z placebo [14]-[21], [22]-[23]), 8 badań o niższej wiarygodności opisanych w referencjach [10]-[11], [21], [24]-[33] (3 badania bez grupy kontrolnej [24], [25], [26]-[26a] w tym 2 kontynuacje – fazy otwarte – randomizowanych badań klinicznych oraz 2 badania opisowe [27]-[28], [29] dotyczące konestatu alfa; a także kontynuacje – fazy otwarte – randomizowanych badań klinicznych dotyczących komparatorów (technologii opcjonalnych): ikatybantu (2 badania) [10], [11] oraz koncentratu inhibitora C1 esterazy (1 badanie) [21], [30]-[33]), 3 badania nieopublikowane (w toku, z trwającą rekrutacją lub zakończone, ale wyniki których nie zostały jeszcze opublikowane) [34]-[36], 7 publikacji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [37]-[43] oraz 20 opracowań wtórnych (badań wtórnych: przeglądy systematyczne, raporty HTA, analizy zbiorcze) [44]-[64] oceniających zastosowanie konestatu alfa oraz jego komparatorów (technologii opcjonalnych: koncentrat inhibitora C1 esterazy, ikatybant) w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.

Wyniki:

- w wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych **nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych, jak również badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną, bezpośrednio porównujących konestat alfa z: koncentratem inhibitora C1 esterazy lub ikatybantem**, w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym;

- ze względu na brak identyfikacji badań bezpośrednio porównujących konestat alfa z koncentratem inhibitora C1 esterazy lub z ikatybantem w analizowanym wskazaniu, podjęto próbę przeprowadzenia **porównania pośredniego** poprzez placebo (komparator wspólny), jednak w ramach przeglądu medycznych baz danych **nie odnaleziono wystarczająco homogenicznych badań klinicznych do przeprowadzenia takiego porównania**;
- z powyższych względów **zdecydowano o przedstawieniu wyników bezpośrednich porównań konestatu alfa z placebo oraz wybranych komparatorów** (technologii opcjonalnych: koncentrat inhibitora C1 esterazy, ikatybant) z placebo w analizowanym wskazaniu.

Konestat alfa vs placebo (porównanie bezpośrednie)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie konestatu alfa w dawce 50 j./kg masy ciała [1]-[2] lub 100 j./kg masy ciała [1]-[2], [3]-[4] z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym; badanie o akronimie C1 1205-01 opisano w referencjach [1]-[2], a badanie o akronimie C1 1304-01 opisano w referencjach [3]-[4]. Dla dawki konestatu alfa 100 j./kg masy ciała możliwe było przeprowadzenie meta-analizy wyników obu uwzględnionych badań. *Zarejestrowana dawka konestatu alfa stosowanego w analizowanym wskazaniu wynosi 50 j./kg masy ciała [37].*

Stosowanie konestatu alfa w grupie badanej jest istotnie statystycznie bardziej skuteczne ($p < 0,05$) od podania placebo w grupie kontrolnej, w ramach leczenia ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, w zakresie takich punktów końcowych jak:

- **dawka konestatu alfa 50 j./kg masy ciała [1]:**
 - **odpowiedź na leczenie** – wzrost prawdopodobieństwa jej wystąpienia o 63% po 4 godzinach obserwacji ($p=0,039$),
 - **niepowodzenie leczenia** – redukcja ryzyka jego wystąpienia o 90% po 4 godzinach obserwacji ($p=0,039$),
 - **mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku** – skrócenie czasu w ocenie pacjenta ($p < 0,001$) po 48 godzinach obserwacji,
 - **mediana czasu do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku** – skrócenie czasu w ocenie pacjenta ($p < 0,001$) po 48 godzinach obserwacji;
- **dawka konestatu alfa 100 j./kg masy ciała:**
 - **odpowiedź na leczenie** – wzrost prawdopodobieństwa jej wystąpienia o: 59% ($p=0,039$) [1]; 200% ($p < 0,001$) [3]; 109% ($p=0,0005$) – meta-analiza wyników badań [1] i [3] po 4 godzinach obserwacji,
 - **niepowodzenie leczenia** – redukcja ryzyka jego wystąpienia o: 91% ($p=0,039$) [1]; 75% ($p=0,004$) [3]; 89% ($p < 0,0001$) – meta-analiza wyników badań [1] i [3] po 4 godzinach obserwacji,
 - **mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku** – skrócenie czasu w ocenie: pacjenta ($p=0,001$) oraz badacza ($p=0,027$) [1]; pacjenta ($p=0,003$) oraz badacza ($p=0,025$) [3]; pacjenta ($p < 0,0001$) – meta-analiza wyników badań [1] i [3] po 48 godzinach obserwacji,
 - **mediana czasu do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku** – skrócenie czasu w ocenie: pacjenta ($p=0,04$) [1]; pacjenta ($p=0,005$) [3]; pacjenta ($p < 0,0001$) oraz badacza ($p=0,002$) – meta-analiza wyników badań [1] i [3] po 48 godzinach obserwacji.

Podanie konestatu alfa w grupie badanej jest równie skuteczne ($p > 0,05$) w porównaniu do zastosowania placebo w grupie kontrolnej, w ramach leczenia ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, w zakresie takich punktów końcowych jak:

- **dawka konestatu alfa 50 j./kg masy ciała [1]:**
 - **mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku** w ocenie badacza ($p=0,223$) po 48 godzinach obserwacji,
 - **mediana czasu do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku** w ocenie badacza ($p=0,243$) po 48 godzinach obserwacji;

- **dawka konestatu alfa 100 j./kg masy ciała:**
 - **mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku** w ocenie badacza ($p=0,14$) – meta-analiza wyników badań [1] i [3] po 48 godzinach obserwacji,
 - **mediana czasu do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku** w ocenie badacza: ($p=0,747$) [1] i ($p=0,057$) [3] po 48 godzinach obserwacji.

W zakresie profilu bezpieczeństwa konestat alfa stosowany w grupie badanej w dawce 100 j./kg masy ciała wywoływał istotnie statystycznie rzadziej ($p<0,05$) w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, następujące działania niepożądane:

- **jakiegokolwiek działania niepożądane** o 75% po 90 dniach obserwacji ($p=0,02$) [3],
- **ostre działania niepożądane** o 79% po 90 dniach obserwacji ($p=0,047$) meta-analiza wyników badań [1], [3].

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) między grupą badaną leczoną konestatem alfa w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo, w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych:

- **konestat alfa w dawce 50 j./kg masy ciała vs placebo** – jakiegokolwiek działania niepożądane, działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, ostre działania niepożądane, zaburzenia układu nerwowego, zakażenia i zapasozycenia, zaburzenia ogólne i w miejscu podania, zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia wyników badań laboratoryjnych, zaburzenia psychiatryczne, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (referencja [1]), po 90 dniach obserwacji,
- **konestat alfa w dawce 100 j./kg masy ciała vs placebo** – jakiegokolwiek działania niepożądane, zaburzenia psychiatryczne, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (referencja [1]); zaburzenia naczyniowe, zaburzenia układu rozrodczego i piersi, choroby wrodzone, rodzinne lub genetyczne (dziedziczny obrzęk naczynioruchowy), zaburzenia układu żółciowo-wątrobowego, interwencje chirurgiczne lub medyczne (referencja [3]); działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, ostre działania niepożądane, poważne działania niepożądane, zaburzenia układu nerwowego, zakażenia i zapasozycenia, zaburzenia ogólne i w miejscu podania, zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia układu moczowego, zaburzenia wyników badań laboratoryjnych, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (referencja [1], [3]), po 90 dniach obserwacji,
- **konestat alfa w dawce 100 j./kg masy ciała vs placebo - meta-analiza wyników badań [1], [3]** - jakiegokolwiek działania niepożądane, działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, poważne działania niepożądane, zaburzenia układu nerwowego, zakażenia i zapasozycenia, zaburzenia ogólne i w miejscu podania, zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej, zaburzenia układu oddechowego klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia układu moczowego, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, po 90 dniach obserwacji.

Nie zanotowano wystąpienia poważnych działań niepożądanych ani zaburzeń układu moczowego zarówno w grupie badanej leczonej konestatem alfa w dawce 50 j./kg masy ciała, jak i w grupie kontrolnej otrzymującej placebo po 90 dniach obserwacji [1]. Należy podkreślić, że **nie odnotowano również żadnych zgonów ani rezygnacji z udziału w badaniu w związku z zastosowanym leczeniem** po 90 dniach obserwacji [1], [3]. Nie odnotowano także przypadków odpowiedzi odpornościowej na zastosowany konestat alfa ani na białka królicze (występujące w śladowych ilościach w preparacie) [1], [3].

Ikatybant vs placebo (porównanie bezpośrednie)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg (*zarejestrowana dawka* [257]) z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym; badanie o akronimie FAST-1 opisano w referencjach [5]-[10], a badanie o

akronimie FAST-3 opisano w referencjach [11]-[13]. 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 meta-analizy wyników obu badań.

Stosowanie ikatybantu w grupie badanej w dawce 30 mg jest istotnie statystycznie bardziej skuteczne ($p < 0,05$) od podania placebo w grupie kontrolnej, w ramach leczenia ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, w zakresie takich punktów końcowych jak:

- **mediana czasu do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta** - redukcja objawów ataku obrzęku o 50% ($p=0,02$; analiza *post hoc*) po 5 dniach obserwacji [6], [7], ($p < 0,001$) po 14 dniach obserwacji [11],
- **mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy** ($p < 0,001$) po 14 dniach obserwacji [11],
- **mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy** w ocenie pacjenta: ($p < 0,001$) po 5 dniach obserwacji [5], [6], [10], ($p < 0,001$) po 14 dniach obserwacji [11], w ocenie badacza: ($p < 0,001$) po 5 dniach obserwacji [5], [6], ($p < 0,001$) po 14 dniach obserwacji [11],
- **mediana czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku** ($p=0,016$) po 14 dniach obserwacji [11],
- **średnia redukcja intensywności objawów ataku obrzęku** po 4 godzinach obserwacji ($p=0,002$), po 12 godzinach obserwacji ($p=0,03$) [7], [10],
- **konieczność zastosowania terapii ratunkowej** po 12 godzinach obserwacji ($p < 0,05$), po 48 godzinach obserwacji ($p < 0,05$) [5], [10], przed wystąpieniem objawów poprawy ($p < 0,001$) [11], ($p < 0,05$) po 5 dniach obserwacji [11],
- **mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy** w 8-stopniowej skali intensywności obrzęku w ocenie pacjenta: ($p < 0,001$) po 14 dniach obserwacji [11], w ocenie badacza: ($p < 0,001$) po 14 dniach obserwacji [11],
- **mediana czasu do wystąpienia pierwszych znamion poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku:** obrzęku skóry ($p=0,04$) po 5 dniach obserwacji [5], [7], ($p=0,001$) po 14 dniach obserwacji [11], bólu skóry ($p=0,007$) po 5 dniach obserwacji [5], [7], ($p=0,021$) po 14 dniach obserwacji [11], bólu brzucha ($p=0,009$) po 14 dniach obserwacji [11].

Podanie ikatybantu w grupie badanej w dawce 30 mg jest równie skuteczne ($p > 0,05$) w porównaniu do podania placebo w grupie kontrolnej, w ramach leczenia ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, w zakresie takich punktów końcowych jak:

- **mediana czasu do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta** - redukcja objawów ataku obrzęku o 30% ($p=0,142$) po 5 dniach obserwacji [5], [6], [10],
- **mediana czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku** ($p=0,08$) po 5 dniach obserwacji [6], [10],
- **odpowiedź na leczenie** – po 4 godzinach obserwacji ($p=0,18$) [6],
- **mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku:** bólu brzucha ($p=0,06$) po 5 dniach obserwacji [5], [7],
- **mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w zależności od nasilenia objawów ataku obrzęku:** umiarkowany ($p=0,69$), ciężki ($p=0,06$), bardzo ciężki ($p=0,85$) po 5 dniach obserwacji [7].

W zakresie profilu bezpieczeństwa ikatybant podawany w grupie badanej w dawce 30 mg wywoływał istotnie statystycznie rzadziej ($p < 0,05$) w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym:

- **ostre działania niepożądane** o 80% po 16 dniach obserwacji ($p=0,027$) [11].

Ikatybant podawany w grupie badanej w dawce 30 mg wywoływał istotnie statystycznie częściej ($p < 0,05$) w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, następujące działania niepożądane:

- **działania niepożądane w miejscu podania** o 249% po 24 tygodniach obserwacji ($p < 0,0001$) [5], [6], [7],
- **zaburzenia żołądkowo-jelitowe** o 400% po 16 dniach obserwacji ($p < 0,05$) [11].

Przeprowadzona **analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy grupą badaną leczoną ikatybantem w dawce 30 mg w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo**, w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych:

- **w badaniu klinicznym o akronimie FAST-1:** przynajmniej 1 działanie niepożądane [5], [6], [7], działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem [5], [6]; działania niepożądane żołądkowo-jelitowe, ogólne działania niepożądane i w miejscu podania, zakażenia i zapasożycenia, zaburzenia wyników badań laboratoryjnych, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia wrodzone, rodzinne lub genetyczne (referencja [7]), po 24 tygodniach obserwacji,
- **w badaniu klinicznym o akronimie FAST-3:** przynajmniej 1 działanie niepożądane, działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, poważne działania niepożądane, działania niepożądane prowadzące zgonu, ostre działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, ogólne działania niepożądane i w miejscu podania, zakażenia i zapasożycenia, zaburzenia wyników badań laboratoryjnych, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia wrodzone, rodzinne lub genetyczne, zaburzenia wątrobowo-żółciowe, zaburzenia układu moczowego, zaburzenia układu odpornościowego (referencja [11]), po 16 dniach obserwacji.

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

- **w badaniu klinicznym o akronimie FAST-1:** wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych z badanym lekiem [5], [6], rezygnacji z udziału w badaniu, zgonów (referencja [6]), zranień, zatruc, powikłań po zabiegach, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanek przyległych, zaburzeń krwi i układu limfatycznego (referencja [7]), po 24 tygodniach obserwacji,
- **w badaniu klinicznym o akronimie FAST-3:** rezygnacji z udziału w badaniu, poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem prowadzących do zgonu (referencja [11]), po 16 dniach obserwacji.

Koncentrat inhibitora C1 esterazy vs placebo (porównanie bezpośrednie)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 10 j./kg masy ciała lub 20 j./kg masy ciała z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 opisano w referencjach [14]-[21] oraz stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 25 j./kg masy ciała z placebo w analizowanym wskazaniu, badanie opisano w publikacjach [22]-[23]. 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 meta-analizy wyników obu badań. *Zarejestrowaną dawką w analizowanym wskazaniu jest dawka 20 j./kg masy ciała* [258].

Stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w grupie badanej jest istotnie statystycznie bardziej skuteczne ($p < 0,05$) od podania placebo w grupie kontrolnej, w ramach leczenia ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, w zakresie takich punktów końcowych jak:

- **dawka koncentratu inhibitora C1 esterazy 10 j./kg masy ciała** [14], [16]:

- **konieczności podania terapii ratunkowej** - redukcja ryzyka jej wystąpienia o 42% po 4 godzinach obserwacji ($p=0,0181$);
- **dawka koncentratu inhibitora C1 esterazy 20 j./kg masy ciała** [14], [16]:
 - **pogorszenie stanu zdrowia pacjenta** – redukcja ryzyka jego wystąpienia o 85% po 2-4 godzinach obserwacji ($p=0,0014$),
 - **konieczność podania terapii ratunkowej** - redukcja ryzyka jej wystąpienia o 67% po 4 godzinach obserwacji ($p=0,0002$),
 - **wystąpienie epizodów wymiotów** – redukcja ryzyka ich wystąpienia po 4 godzinach obserwacji ($p=0,0329$),
 - **mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy stanu pacjenta** – skrócenie czasu w ocenie pacjenta po 24 godzinach obserwacji ($p=0,0025$),
 - **mediana czasu do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku** – skrócenie czasu w ocenie pacjenta po 24 godzinach obserwacji ($p=0,0237$);
- **dawka koncentratu inhibitora C1 esterazy 25 j./kg masy ciała**:
 - **mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku** - skrócenie czasu po 24 godzinach obserwacji ($p=0,007$ analiza ITT, $p=0,0003$ analiza PPA) [22],
 - **mediana czasu do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku** - skrócenie czasu po 24 godzinach obserwacji ($p=0,01$ analiza PPA) [22],
 - **odpowiedź na leczenie** – wzrost prawdopodobieństwa jej wystąpienia po 30 minutach obserwacji ($p=0,0004$) i po 240 minutach obserwacji ($p<0,00001$) [23],
 - **średni czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku** - skrócenie czasu po 24 godzinach obserwacji ($p<0,00001$ analiza PPA) [23].

Stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w grupie badanej jest równie skuteczne ($p>0,05$) w porównaniu do podania placebo w grupie kontrolnej, w ramach leczenia ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, w zakresie takich punktów końcowych jak:

- **dawka koncentratu inhibitora C1 esterazy 10 j./kg masy ciała** [14], [16]:
 - **pogorszenie stanu zdrowia pacjenta** po 2-4 godzinach obserwacji ($p=0,29$),
 - **mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy stanu pacjenta** w ocenie pacjenta po 24 godzinach obserwacji ($p=0,25$),
 - **wystąpienie epizodów wymiotów** – po 4 godzinach obserwacji ($p>0,05$),
 - **mediana czasu do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku** w ocenie pacjenta po 24 godzinach obserwacji ($p=0,36$);
- **dawka koncentratu inhibitora C1 esterazy 25 j./kg masy ciała** [22]:
 - **mediany czasu do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku** po 24 godzinach obserwacji ($p=0,09$ analiza ITT).

W zakresie profilu bezpieczeństwa koncentrat inhibitora C1 esterazy podawany w grupie badanej w dawce 10 j./kg masy ciała wywoływał istotnie statystycznie rzadziej ($p<0,05$) w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, następujące działania niepożądane:

- **jakiegokolwiek działania niepożądane** o 55% po 4 godzinach obserwacji ($p=0,02$) [14],
- **zaburzenia żołądkowo-jelitowe** o 66% po 4 godzinach obserwacji ($p<0,05$) [21].

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy grupą badaną leczoną koncentratem inhibitora C1 esterazy w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo, w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych:

- **koncentrat inhibitora C1 esterazy w dawce 10 j./kg masy ciała vs placebo** – jakiegokolwiek działania niepożądane, działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, ból pleców, wzdęcia (referencja [14]); ból głowy, ból brzucha, nudności, skurcze mięśni, ból, biegunkę, wymioty, zaburzenia smaku, obrzęki, obrzęki twarzy, obrzęki ust (referencje [14], [16]),
- **koncentrat inhibitora C1 esterazy w dawce 20 j./kg masy ciała vs placebo** – działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, ból pleców (referencja [14]); zaburzenia ogólne i w miejscu podania, zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanek przyległych, zaburzenia układu nerwowego (referencja [21]); ból głowy, ból brzucha, nudności, skurcze mięśni, ból, biegunkę, wymioty, zaburzenia smaku, obrzęki, obrzęki twarzy, obrzęki ust (referencje [14], [16]),

po 4 godzinach obserwacji.

Nie zanotowano wystąpienia wzdęć zarówno w grupie badanej leczonej koncentratem inhibitora C1 esterazy w dawce 20 j./kg masy ciała, jak i w grupie kontrolnej otrzymującej placebo po 4 godzinach obserwacji [14]. **W żadnej z analizowanych grup nie zaobserwowano wystąpienia poważnych działań niepożądanych, zgonów ani rezygnacji z udziału z badania** [14], [21], [22].

W badaniu [22]-[23] nie przeprowadzono szczegółowej oceny częstości występowania działań niepożądanych. Nie wykryto jednak żadnych zakażeń wirusami po podaniu pacjentom koncentratu inhibitora C1 esterazy. W grupie przyjmującej koncentrat inhibitora C1 esterazy w dawce 25 j./kg masy ciała u pojedynczych pacjentów odnotowano: dreszcze przed i po infuzji, nieprzyjemny posmak i nudności, duszności, zawroty i bóle głowy. W grupie pacjentów przyjmującej placebo odnotowano zawroty głowy (1 pacjent).

Badania o niższej wiarygodności

Skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa konestatu alfa, stosowanego w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym, potwierdziły wyniki badań o niższej wiarygodności [24]-[29]. Wykazały one, że podczas kolejnych ataków obrzęku stosowanie konestatu alfa: skraca czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku i czas do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku oraz zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie. W zakresie profilu bezpieczeństwa ciężkie, poważne lub związane z zastosowanym leczeniem działania niepożądane były rzadko zgłaszane. Dodatkowo, nie odnotowano żadnych działań 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. **Opisy przypadków dotyczące zastosowania konestatu alfa w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej CM UJ potwierdzają skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania preparatu również w ramach codziennej praktyki klinicznej w Polsce** [29].

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa [37]-[43] potwierdziła, że stosowanie konestatu alfa jest bezpieczne dla pacjentów. Analiza objęła wyniki uzyskane w 6 badaniach klinicznych i wykazała, że najczęstszym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem konestatu alfa był ból głowy [37], [38]. Działania niepożądane miały zwykle nasilenie łagodne do umiarkowanego, a częstość ich występowania była podobna we wszystkich grupach dawkowania i nie wzrastała po wielokrotnym podaniu [37], [39]-[40]. W badaniach nie zanotowano również klinicznie istotnej odpowiedzi odpornościowej skierowanej przeciw inhibitorowi C1 esterazy i białkom mleka królików [39]-[43]. Konestatu alfa nie należy jednak podawać osobom, u których może występować nadwrażliwość (alergia) na lek oraz pacjentom z rozpoznaniem lub podejrzeniem

uczuleniem na antygeny królików. Nie zaleca się również stosowania konestatu alfa w okresie ciąży i karmienia piersią, ponieważ brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa w tej subpopulacji chorych [37], [38].

Opracowania wtórne (badania wtórne)

Autorzy niniejszej analizy, podobnie jak autorzy opracowań wtórnych (badań wtórnych) [44]-[64] nie odnaleźli badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano zastosowanie konestatu alfa z innymi aktywnymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi) w ramach leczenia ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym.

W ramach niniejszego opracowania odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach wtórnych (badaniach wtórnych) [44]-[64], **dotyczące porównań konestatu alfa oraz omawianych komparatorów** (technologii opcjonalnych: ikatybant, koncentrat inhibitora C1 esterazy) **względem placebo**. Wszystkie odnalezione badania kliniczne włączono do niniejszego przeglądu systematycznego, jako badania potencjalnie przydatne do analizy klinicznej. Spośród nich z dużą starannością wyekstrahowano te, które zapewniały największą możliwą homogeniczność analizowanych populacji pacjentów oraz metod badawczych.

Wyniki opracowań wtórnych (badań wtórnych) potwierdzają efektywność kliniczną konestatu alfa w terapii ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym, zarówno w przypadku pojedynczych badań [46], [48], [55], [47], [61], jak i ich zagregowanych wyników [44]. Skuteczność leku obserwowano we wszystkich typach ataków obrzęku, nie stwierdzono również mniejszej skuteczności konestatu alfa przy kolejnych atakach obrzęku [44], [61]. W zakresie profilu bezpieczeństwa nie odnotowano poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ani rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych [44], [48]. Wyniki badań wskazują, że włączenie do terapii osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym nowych leków (inhibitorów C1 esterazy – rekombinowanego (konestat alfa) i ludzkiego, inhibitorów bradykininy - ikatybant i inhibitorów kalikreiny - ekalantyd) poprawiło skuteczność leczenia oraz jego bezpieczeństwo w porównaniu do starszych opcji terapeutycznych, takich jak: świeżo mrożone osocze, antyfibrynolityki, androgeny [52], [53], [54], [55], [64].

Wnioski z przeprowadzonej analizy klinicznej

Brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących konestat alfa z wybranymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi): koncentratem inhibitora C1 esterazy oraz ikatybantem, a także brak homogeniczności odnalezionych badań klinicznych z placebo (wspólny komparator), utrudniają wnioskowanie na temat różnic w efektywności klinicznej pomiędzy stosowanymi terapiami.

Wyniki badań klinicznych wskazują jednak, że konestat alfa (oraz jego komparatory - technologie opcjonalne: koncentrat inhibitora C1 esterazy i ikatybant) **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 klinicznych potwierdzają dobrą tolerancję konestatu alfa** (oraz jego komparatorów - technologii opcjonalnych) **przez pacjentów również w długim okresie leczenia; nie odnotowano poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ani rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, lek nie wywoływał również nieprzewidywanych działań niepożądanych.**

Podsumowując, konestat alfa (Ruconest®) 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 określonych działań niepożądanych.

1. Cel przeprowadzenia analizy klinicznej

Celem niniejszego opracowania jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Ruconest[®] (konestat alfa, rekombinowany analog ludzkiego inhibitora C1 esterazy) w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym w porównaniu do ikatybantu (Firazyr[®]) lub koncentratu inhibitora C1 esterazy (Berinert[®] P).

2. Metody przeprowadzenia analizy klinicznej

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych”, opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 roku [235], 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 [236] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [237].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji (technologii wnioskowanej) (I), komparatorów (technologii opcjonalnych) (C), poszukiwanych punktów końcowych - wyników (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych odnośnie: opracowań wtórnych (badań wtórnych), badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja (technologia wnioskowana) (I), komparatory (technologie opcjonalne) (C), wyniki (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań wtórnych (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 włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu wyników z gradacją dowodów w skali GRADE,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,

- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania wtórne (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 wtórnych (badań wtórnych)

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [235], w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania wtórne (badania wtórne), tj. niezależne przeglądy systematyczne oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań wtórnych (badań wtórnych) projektowano metodą ciągu prób i korekt przez trzech analityków pracujących niezależnie (S.Ł., A.W., N.W.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (*Medical Subject Headings*) oraz Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań wtórnych (badań wtórnych: raportów HTA, meta-analiz, 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 Database of Systematic Reviews* (CDSR),
- *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*.

Wykorzystano także strony internetowe towarzystw i organizacji utworzonych dla chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy tj. Amerykańskiego Stowarzyszenia Chorych na Wrodzony Obrzęk Naczynioruchowy (*US Hereditary Angioedema Association*; <http://www.haea.org/>) oraz Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym z Obrzękiem Naczynioruchowym (<http://www.hae.org.pl/>).

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań wtórnych (badań wtórnych), w których uwzględniono poszukiwaną populację, interwencję (technologię wnioskowaną) oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań. Wyszukiwanie opracowań wtórnych (badań wtórnych) przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane*, *Embase* w dniach 8-9.05.2012 roku (data ostatniego wyszukiwania). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

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

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowo pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach wtórnych (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 trzech analityków pracujących niezależnie (S.Ł., A.W., N.W.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (*Medical Subject Heading*) oraz Emtree (*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*[®],
- *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL),

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 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 wtórnych (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. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane*, *Embase* w dniach 8-9.05.2012 roku (data ostatniego wyszukiwania). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. Kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego

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

- (P) populację pacjentów (ang. *population*) - chorzy z ostrymi napadami obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1,
- (I) interwencję (technologię wnioskowaną), (ang. *intervention*) - podawanie produktu leczniczego Ruconest[®] (konestat alfa) w analizowanym wskazaniu,
- (C) komparatory (technologie opcjonalne), (ang. *comparison*) – podawanie koncentratu inhibitora C1 esterazy (Berinert[®] P) lub ikatybantu (Firazyr[®]) w analizowanym wskazaniu,
- (O) punkty końcowe – wyniki zdrowotne (ang. *outcome*) - efekty terapeutyczne (czas potrzebny do ustąpienia objawów obrzęku, czas do wystąpienia objawów poprawy stanu klinicznego, zmiana nasilenia objawów po określonych interwałach czasowych od momentu podania leków, odpowiedź

na leczenie, niepowodzenie leczenia, konieczność zastosowania terapii ratunkowej) oraz profil bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych),

- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) - randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii 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, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację stanowiły osoby ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym,
- 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 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),
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności,
- ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

2.5. Ocena profilu bezpieczeństwa

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji (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, *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA (*Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*[®].

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

2.6. Selekcja informacji

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks; 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 trzech analityków pracujących niezależnie (S.Ł., A.W., N.W.). 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 czwartej P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie.

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. Założono, że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego porównania analizowanych opcji terapeutycznych, przeprowadzone zostanie porównanie pośrednie z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

2.7. Metody oceny wiarygodności badań klinicznych

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych 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 np. wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (np. badania obserwacyjne). W analizie uwzględniono badania, w których analizowana interwencja (technologia wnioskowana) stosowana była w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym.

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

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

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, proponowanych przez AOTM [235].

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

- zastosowanie randomizacji,

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

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

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

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

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 interwencji (technologii wnioskowanej) podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej interwencji - 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 „*compliance*”).

2.8. Metody ekstrakcji danych do analizy klinicznej

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez trzech analityków (S.Ł., A.W., N.W.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

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

1. Dane jakościowe:

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

2. Dane ilościowe:

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

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

2.9. Synteza danych

2.9.1. Synteza jakościowa

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

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB), 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny

efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej interwencji (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 interwencji (technologii wnioskowanej) wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [238].

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

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p<0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $<0,05$). Za wykorzystaniem analizy przeżycia w odniesieniu do tych danych przemawia: występowanie obserwacji odciętych (ang. *censoring*), skośność rozkładu danych, "interwałowość" danych (brak ciągłości) oraz występowanie takich samych wartości charakteryzujących różnych pacjentów. Podczas obliczeń HR uwzględniono liczbę pacjentów uczestniczących w badaniu, liczbę pacjentów, u których wystąpiło analizowane w badaniu zdarzenie, średni czas lub medianę czasu do wystąpienia danego zdarzenia w grupie pacjentów. Ze względu na skośność rozkładu zmiennych posłużono się zlogarytmowanymi wartościami hazardu względnego (lnHR) w porównywanych grupach. Transformacja logarymiczna wartości HR została przeprowadzona w celu przybliżenia rozkładu zmiennej ciągłej do rozkładu normalnego. Obliczenia prowadzono w oparciu o publikację [261].

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/WMD/HR 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 ($p < 0,05$).

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

2.9.2. Synteza ilościowa (w tym meta-analiza)

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

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

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

W dalszej kolejności przeprowadzono analizę heterogeniczności w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ($p \geq 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację wyników metodą *fixed effects*. Wyniki meta-analizy w analizie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono tabelarycznie oraz w formie wykresów (*forest plot*).

W przypadku braku typowych danych, umożliwiających przeprowadzenie meta-analizy dla punktów końcowych ciągłych (średnia, odchylenie standardowe), z danych zagregowanych (wartości SE, 95%

CI) wyznaczano brakujące wartości. W odniesieniu do zmiennych ciągłych przeprowadzano łączną kumulację wartości danego parametru po zakończeniu badania oraz zmiany tego parametru w stosunku do wartości wyjściowych zgodnie z zasadami przyjętymi przez *Cochrane Collaboration* [236].

2.9.3. Zestawienie danych

W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia bezpośredniego, jak i wiarygodnego pośredniego porównania interwencji (technologii wnioskowanej) – konestatu alfa z wybranymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi) – ikatybantem oraz koncentratem inhibitora esterazy C1 w analizowanym wskazaniu, przeprowadzone zostanie porównanie rozumiane jako przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych, bez ilościowych wskaźników różnic (zgodnie z zapisem zawartym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [237]).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

3. Analiza problemu decyzyjnego

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego. Bardziej szczegółowe informacje dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego, jak również opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego (rozdz. 2 – Problem zdrowotny w kontekście klinicznym) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. [259].

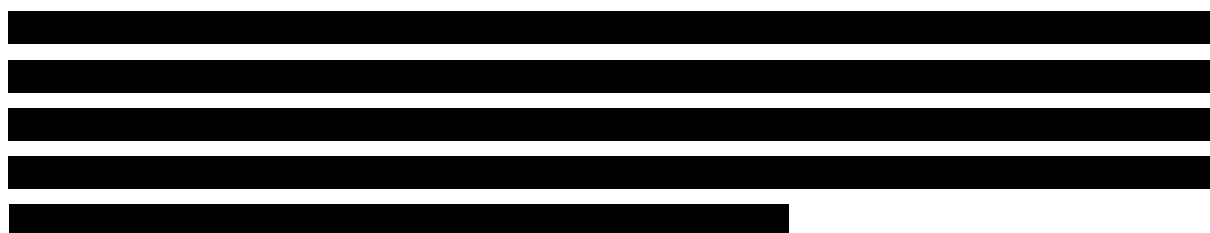
3.1. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym

Definicja

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *Hereditary Angioedema; HAE*) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, dziedziczną w sposób dominujący autosomalny, wywołaną niedoborem lub brakiem inhibitora składowej dopełniacza – białka C1 [239], [240]. Brak inhibitora C1 esterazy lub jego nieprawidłowa funkcja powoduje niekontrolowaną aktywację układów: dopełniacza, kalikreiny oraz fibrynolizy, co wywołuje charakterystyczne objawy choroby: obrzęki w obrębie skóry, bóle brzucha i ostre obrzęki górnych dróg oddechowych, które mogą stanowić stan bezpośredniego zagrożenia życia [240]. W odróżnieniu od innych typów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym nie występuje: ból, rumień, świąd ani zmiany pokrzywkowe, a pojawienie się objawów choroby nie ma związku z alergenem, ponadto obrzęki najczęściej narastają wolno (przez 12-36 godzin) [239], [241].

Epidemiologia

Według najnowszego przeglądu literatury, opublikowanego w maju 2011 roku przez specjalistów z czterdziestu krajów europejskich, częstość występowania dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w Europie szacowana jest na 1:100 000 osób [255]. Zatem, według definicji przyjętej przez Unię Europejską jest chorobą rzadką (występuje w populacji z częstością nie większą niż 5:10 000 osób) [262], [263]. Nie ma dotychczas powszechnie przyjętej unijnej definicji choroby ultraradkiej. W Polsce obowiązuje definicja, według której choroba ultraradka występuje w grupie nie większej niż 1: 50 000 osób w populacji polskiej [256], [270].



Rokowanie

Głównym zagrożeniem związanym z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchomym są śmiertelne napady obrzęku krtani, występujące zwłaszcza u chorych w pierwszym ataku choroby [248] i w przypadkach nieprawidłowego rozpoznania schorzenia [250]. Umieralność w wyniku ostrych napadów obrzęku krtani i związanymi z nimi zaburzeniami oddychania szacuje się na 15-33% [245], [267]. Inne zagrożenia związane są z błędnym rozpoznaniem bólu brzucha i przeprowadzanymi niepotrzebnie interwencjami medycznymi [249] lub powikłaniami leczenia: działaniami niepożądanymi po podawaniu androgenów [247] i infekcjami po stosowaniu preparatów krwiopochodnych [244]. Ponadto, częste przyjmowanie leków przeciwbólowych w ostrych atakach choroby może prowadzić do uzależnienia. Pacjenci z obrzękiem naczyń ruchomym są również bardziej narażeni na wystąpienie depresji; 42,5% pacjentów wykazuje co najmniej łagodne objawy depresji [251]. Dziedziczny obrzęk naczyń ruchomy jest również ze stosunkowo dużą liczbą hospitalizacji, co wiąże się z dodatkowymi nakładami finansowymi [254], [267].

Leczenie

Postępowanie z pacjentem, u którego rozpoznano dziedziczny obrzęk naczyń ruchomy, ma na celu zapobieganie występowaniu objawów, a podczas ostrych ataków – leczenie dostosowane do nasilenia objawów [240]. Właściwa terapia dziedzicznego obrzęku naczyń ruchomych spowalnia rozwój i nasilenie ostrych napadów i zmniejsza ich liczbę. Ze względu na duże różnice w przebiegu i nasileniu choroby, leczenie dziedzicznego obrzęku naczyń ruchomych powinno być zindywidualizowane i opierać się na ścisłej współpracy między lekarzem i pacjentem [252]. Leczenie dziedzicznego obrzęku naczyń ruchomych obejmuje: leczenie ostrego napadu obrzęku (leczenie doraźne), leczenie długoterminowe, przewlekłe, stosowane w przypadku częstych i nasilonych napadów (>1/miesiąc, 12/rok) oraz leczenie krótkoterminowe, prewencyjne, stosowane u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchomych przed zabiegami chirurgicznymi, w czasie ciąży i porodu [252].

Leczenie ostrego napadu obrzęku naczyń ruchomych zależy od jego lokalizacji i nasilenia objawów. Według niektórych autorów ostre napady obrzęków zlokalizowanych obwodowo (dłonie, stopy, krocze) nie wymagają leczenia, natomiast napady obrzęków ciężkich, groźnych dla życia (na przykład obrzęki: twarzy, dróg oddechowych, umiejscowione w jamie brzusznej) wymagają przede wszystkim podania preparatów: inhibitora C1 esteraazy (ludzki lub rekombinowany), antagonistów receptorów B2 bradykininy (ikatybant) lub inhibitora kalikreiny (ekalantyd). Dodatkowo stosowane są leki starszego typu: świeżo mrożone osocze, leki anabolizujące i antyfibrynolityki [242], [243], [247], [253].

3.2. Populacja

Analizowaną populację docelową, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ocenianej opcji terapeutycznej (konestat alfa, Ruconest[®]) będą stanowili chorzy z ostrymi napadami obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 [37].

3.3. Interwencja (technologia wnioskowana)

Analizowaną interwencją (technologią wnioskowaną) jest zastosowanie produktu leczniczego Ruconest[®] (konestat alfa, czyli rekombinowany analog ludzkiego inhibitora C1 esterazy) w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [37].

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanej interwencji (technologii wnioskowanej) – Ruconest[®] (konestat alfa), (m.in.: mechanizm działania, wskazania do stosowania, dawkowanie i sposób podania, przeciwwskazania) znajdują się w Aneksie niniejszego opracowania oraz Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. [259].

3.4. Interwencje alternatywne – komparatory (technologie opcjonalne)

Wyboru komparatorów (technologii opcjonalnych) dokonano po przeprowadzeniu Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. [259].

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji (technologii wnioskowanej - stosowanie konestatu alfa) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym w pierwszej kolejności brano pod uwagę stosowaną praktykę kliniczną w Polsce, zarejestrowane wskazania dla leków oraz zalecenia światowych grup ekspertów. Z powyższych względów z analizy wykluczono jako potencjalne komparatory (technologie opcjonalne) dla produktu leczniczego Ruconest[®] leki niezarejestrowane w Polsce oraz leki niezarejestrowane do stosowania w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym. Warto podkreślić, że produkt leczniczy Berinert[®] P mimo, iż nie jest zarejestrowany w Polsce, jednak ze względu na jego powszechne wykorzystanie w praktyce klinicznej (lek sprowadzany w ramach procedury importu docelowego) w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego nie został ostatecznie wykluczony z grona potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych). Ponadto, jako technologię opcjonalną wykluczono świeżo mrożone osocze ze względu na sporadyczne zastosowanie oraz mniejszą skuteczność w terapii napadów obrzęku w przebiegu analizowanego schorzenia [244], [264].

Zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi *Canadian Hereditary Angioedema Network* (CHAEN) produkt leczniczy Ruconest[®] (konestat alfa), obok koncentratu inhibitora C1 esterazy (Berinert[®] P) i antagonisty receptora bradykininy typu 2 (Firazyr[®]), jest rekomendowany do stosowania w pierwszej kolejności w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [264]. Wytyczne *Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy* (ASCIA) oraz *Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology* (SSACI) również zalecają zastosowanie w pierwszej linii leczenia inhibitora C1 esterazy lub ikatybantu [265], [266].

Nanofiltrowany koncentrat inhibitora C1 esterazy (Cinryze[®]) został również wykluczony z analizy, ponieważ produkt dopuszczono do obrotu na terenie Unii Europejskiej dopiero w czerwcu 2011 roku. Ze względu na jego niedawne pojawienie się nie ma żadnych danych o jego stosowaniu w codziennej praktyce klinicznej, co potwierdzono opinią eksperta, Pani Profesor Obtulowicz z Katedry Alergologii Klinicznej i Środowiskowej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie [260].

Podsumowując, jako komparatory (technologie opcjonalne) dla konestatu alfa (Ruconest[®]) w analizowanym wskazaniu wybrano koncentrat inhibitora C1 esterazy pozyskiwany z ludzkiego osocza (Berinert[®] P – nierefundowana technologia opcjonalna) oraz ikatybant (Firazyr[®] – nierefundowana technologia opcjonalna) ze względu na: istniejącą praktykę kliniczną w Polsce, międzynarodowe rekomendacje, ukierunkowane wskazania rejestracyjne leków, przeciwwskazania, sposób podawania leków.

Ponadto założono, że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz pośredniego pomiędzy technologią wnioskowaną (konestat alfa) a wybranymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi: inhibitor C1 esterazy, Berinert[®] P; ikatybant, Firazyr[®]) przeprowadzone zostanie porównanie – zestawienie danych odrębnych badań klinicznych dla technologii wnioskowanej oraz uwzględnionych komparatorów – technologii opcjonalnych. Takie podejście jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [237]. Zestawienie danych zarówno dla technologii wnioskowanej, jak i wybranych refundowanych technologii opcjonalnych zostanie przeprowadzone względem naturalnego przebiegu choroby (rozumianego jako brak leczenia przyczynowego np. podanie placebo).

3.5. Efekty zdrowotne

Ocenianymi punktami końcowymi w niniejszej analizie są efekty leczenia dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego istotne z klinicznego punktu widzenia:

- odpowiedź na leczenie,
- niepowodzenie leczenia,

- czas do wystąpienia objawów poprawy stanu pacjenta,
- czas do ustąpienia objawów ataku obrzęku,
- konieczność zastosowania terapii ratunkowej.

W ramach oceny bezpieczeństwa, brano pod uwagę ryzyko:

- wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych,
- wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- wystąpienia poważnych działań niepożądanych,
- rezygnacji z dalszego leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
- wystąpienia zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego.

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 wtórne (badania wtórne) oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez trzech analityków (S.Ł., A.W., N.W.). 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 czwartej (P.K.).

4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono wiarygodnych, opublikowanych, randomizowanych badań klinicznych ani badań o niższej wiarygodności porównujących bezpośrednio konestat alfa z koncentratem inhibitora C1 esterazy lub ikatybantem w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym.

W związku z powyższym ponownie przeszukano medyczne bazy danych pod kątem odnalezienia wiarygodnych, randomizowanych (lub nierandomizowanych) badań klinicznych, potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego i oceniających stosowanie konestatu alfa oraz wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych) względem komparatora wspólnego w analizowanym wskazaniu. Zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne o akronimach: C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4], porównujące konestat alfa z placebo, których wyniki w formie zagregowanej zostały opublikowane w opracowaniu wtórnym (badaniu wtórnym) [44]; dodatkowo od Zamawiającego opracowanie uzyskano nieopublikowane protokoły badań klinicznych [1], [3] oraz odnaleziono informacje o tych badaniach w rejestrze badań klinicznych [2], [4]. W związku z powyższym, jedynym możliwym, wspólnym komparatorem, w porównaniu pośrednim konestatu alfa z koncentratem inhibitora C1 esterazy lub ikatybantem jest placebo.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano następujące badania kliniczne dotyczące porównania wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych) względem placebo w analizowanym wskazaniu, potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego:

- dwa randomizowane badania kliniczne porównujące ikatybant z placebo: badanie o akronimie FAST-1 [5]-[10] oraz badanie o akronimie FAST-3 [11]-[13],
- dwa randomizowane badania kliniczne porównujące koncentrat inhibitora C1 esterazy z placebo: badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] oraz badanie [22]-[23].

Do dodatkowej analizy profilu bezpieczeństwa włączono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego – Ruconest® [37] odnalezione na stronach Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, *European Medicines Agency*) oraz Streszczenia EPAR (ang. *European Public Assessment Report*; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające) dla ogółu społeczeństwa [38]. Na stronach Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*), *Health Canada*, *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*, *Thompson Micromedex*® oraz URPL nie zidentyfikowano raportów o działaniach niepożądanych dotyczących zastosowania konestatu alfa. Ponadto, do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa włączono również 3 badania I/II fazy dotyczące stosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [39]-[43].

Zidentyfikowano również pięć badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [24]-[29] (3 badania bez grupy kontrolnej: [24]-[26a], 2 z nich (badania [25] i [26]-[26a]) są kontynuacjami (fazami otwartymi) randomizowanych badań klinicznych o akronimach: C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4], badanie opisowe typu pretest/posttest [27]-[28] oraz opis przypadków [29]), które zostały włączone do niniejszej analizy. Odnaleziono również kontynuacje (fazy otwarte) randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszej analizy dla komparatorów (technologii opcjonalnych), badania o akronimach: FAST-1 [5]-[10] (wyniki fazy otwartej opisano jedynie w doniesieniu konferencyjnym [10]), FAST-3 [11]-[13] (wyniki fazy otwartej opisano w referencji [11]) porównujące ikatybant z placebo oraz badania o akronimie: I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] porównujące koncentrat inhibitora C1 esterazy z placebo, wyniki fazy otwartej o akronimie I.M.P.A.C.T.2 opisano w referencjach [30]-[33] i w opracowaniu zbiorczym [21].

Zidentyfikowano również 20 opracowań wtórnych (badań wtórnych) [44]-[64]. Uwzględniono: 11 przeglądów systematycznych [45], [46], [49], [50]-[51], [52], [53], [54], [55], [62], [63], [64], 2 raporty HTA [47], [48], 2 analizy zbiorcze [44], [61], w których autorzy zebrali dane dotyczące efektywności klinicznej konestatu alfa stosowanego w analizowanym wskazaniu. Włączono również 5

analiz zbiorczych opisanych w referencjach [56]-[60], dotyczących zastosowania ikatybantu w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (analizy te dotyczyły 2 randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie o akronimach: FAST-1 [5]-[10] i FAST-3 [11]-[13] oraz badania o akronimie FAST-2 [6], które wykluczono z analizy, ponieważ uwzględniono w nim inny komparator (technologię - kwas traneksamowy) niż w badaniach potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego).

Przeszukano także strony rejestrów badań klinicznych, w celu odnalezienia badań nieopublikowanych (będących w toku, z trwającą rekrutacją pacjentów; wstrzymanych; zakończonych, ale których wyniki nie zostały jeszcze opublikowane), dotyczących zastosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Przeszukiwanie oparto o następujące słowa kluczowe: *Ruconest OR rhC1INH OR Rhucin OR Conestat alfa OR recombinant human C1 inhibitor*. Na stronach uwzględnionych rejestrów badań klinicznych (lista w Aneksie niniejszego opracowania) odnaleziono łącznie 3 badania kliniczne [34], [35], [36]. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Charakterystykę zidentyfikowanych badań klinicznych oraz metody ich przeprowadzenia przedstawiono w Aneksie niniejszego opracowania.

W Aneksie przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych (badań wtórnych) oraz pierwotnych badań klinicznych (łącznie z diagramami PRISMA).

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych o niniejszego opracowania.

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badań pierwotnych, opracowań wtórnych - badań wtórnych, dodatkowych publikacji oceniających bezpieczeństwo) stosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku w przebiegu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Rodzaj badania	Porównanie	Rodzaj porównania	Wspólny komparator (technologia)	Zastosowane badania [nr ref.]
Randomizowane badania kliniczne – badania pierwotne	Konestat alfa vs ikatybant	bezpośrednie	-	-
		pośrednie	-	(brak możliwości przeprowadzenia)
	Konestat alfa vs koncentrat inhibitora C1 esterazy	bezpośrednie	-	-
		pośrednie	-	(brak możliwości przeprowadzenia)

<u>Przedstawienie odrębnych badań klinicznych dla technologii wnioskowanej (konestat alfa) oraz technologii opcjonalnych (ikatybant, koncentrat inhibitora C1 esterazy)</u>				
	Konestat alfa vs placebo	bezpośrednie	-	[1]-[2], [3]-[4]
	Ikatybant vs placebo	bezpośrednie	-	[5]-[10], [11]-[13]
	Koncentrat inhibitora C1 esterazy vs placebo	bezpośrednie	-	[14]-[21], [22]-[23]
Badania o niższej wiarygodności	Konestat alfa			Badania bez grupy kontrolnej [24], [25], [26]-[26a] Badania opisowe [27]-[28], [29]
	Ikatybant [^]	-	-	Badania bez grupy kontrolnej [10], [11]
	Koncentrat inhibitora C1 esterazy [^]			Badanie bez grupy kontrolnej [21], [30]-[33]
Badania nieopublikowane	Konestat alfa	-	-	[34], [35], [36]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa	Konestat alfa	-	-	ChPL [37], EPAR [38], inne doniesienia naukowe [39]-[43]
Opracowania wtórne (badania wtórne)	Konestat alfa	-	-	Przeglądy systematyczne [45], [46], [49], [50]-[51], [52], [53], [54], [55], [62], [63], [64], raporty HTA [47], [48], analizy zbiorcze [44], [61]
	Ikatybant ^{^^}			Analizy zbiorcze [56], [57], [58], [59], [60]

[^] uwzględniono jedynie kontynuacje (fazy otwarte) randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszej analizy.

^{^^} uwzględniono jedynie analizy zbiorcze dotyczące randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszej analizy.

4.3. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych (RCT) włączonych do analizy klinicznej

Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 2. Charakterystyka analizowanych badań klinicznych porównujących stosowanie konestatu alfa w porównaniu do placebo [1]-[2], [3]-[4], ikatybantu w porównaniu do placebo [5]-[10], [11]-[13], koncentratu inhibitora C1 esterazy w porównaniu do placebo [14]-[21], [22]-[23] w leczeniu ostrych napadów obrzęku w przebiegu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena Jadad	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania	Opublikowane
Randomizowane badania kliniczne: konestat alfa vs placebo							
Badanie o akronimie C1 1205-01 [1]-[2]	IIA	2005 - 2008	3/5	26 ośrodków w Stanach Zjednoczonych oraz 4 ośrodki w Kanadzie	Pharming Technologies BV	<i>Superiority</i>	Tak**
Badanie o akronimie C1 1304-01 [3]-[4]	IIA	2004 - 2007	3/5	11 ośrodków we Włoszech, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii, Izraelu i Rumunii	Pharming Technologies BV	<i>Superiority</i>	Tak**
Randomizowane badania kliniczne: ikatybant vs placebo							
Badanie o akronimie FAST-1 [5]-[10]	II A	2004 - 2008	3/5	26 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Kandyzie, Australii, Argentynie	Jerini AG	<i>Superiority</i>	Tak
Badanie o akronimie FAST-3 [11]-[13]	II A	2011 [^]	2/5	67 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Izraelu, Australii, Rumunii, Rosji, Węgrzech, Południowej Afryce, Kandyzie, Ukrainie	Jerini AG/ Shire Human Genetic Therapies Inc.	<i>Superiority</i>	Tak
Randomizowane badania kliniczne: koncentrat inhibitora C1 esterazy vs placebo							
Badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21]	IIA	2005 - 2007 (2009 [^])	4/5	36 ośrodków w 15 krajach na całym świecie (nie podano jakich)	CSL Behring	<i>Superiority</i>	Tak
Badanie Kunschak et al. [22], Waytes et al. [23]	IIA	1998 [^] i 1996 [^]	3/5	2 ośrodki w Stanach Zjednoczonych	Grant FDA FD-R-000659 i grant NIH RR-02172 NIH	<i>Superiority</i>	Tak

* Podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do leczenia; na podstawie: ang. *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.*

** opublikowane w formie zagregowanej w referencji [44]. [^] podano datę publikacji wyników.

Szczegółowa charakterystyka analizowanych badań klinicznych wraz z charakterystyką populacji, technologii wnioskowanej (interwencji), technologii opcjonalnych (komparatorów) oraz kryteriami włączenia i wykluczenia chorych z badania znajduje się w Aneksie niniejszego opracowania.

5. Analiza kliniczna stosowania konestatu alfa (Ruconest®) w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano badania kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa konestatu alfa stosowanego w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym względem placebo. Nie odnaleziono żadnych randomizowanych ani nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną porównujących zastosowanie konestatu alfa z innymi aktywnymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi) w analizowanym wskazaniu.

5.1. Analiza kliniczna stosowania konestatu alfa w porównaniu do placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym - porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne, porównujące zastosowanie konestatu alfa z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym: badanie o akronimie C1 1205-01 opisane w referencjach [1]-[2] oraz badanie o akronimie C1 1304-01 przedstawione w referencjach [3]-[4]. Wyniki obu badań zostały opublikowane jedynie w formie zagregowanej w referencji [44] (analiza zbiorcza), jednak udało się uzyskać wyniki źródłowe obu pierwotnych badań klinicznych dzięki uprzejmości Podmiotu odpowiedzialnego (źródła niepublikowane) [1], [3].

Odnalezione badania dotyczyły porównania konestatu alfa z placebo w dawkach:

- badanie o akronimie C1 1205-01 [1]-[2]: konestat alfa w dawce 50 j./kg masy ciała lub 100 j./kg masy ciała vs placebo (sól fizjologiczna),
- badanie o akronimie C1 1304-01 [3]-[4]: konestat alfa w dawce 100 j./kg masy ciała vs placebo (sól fizjologiczna).

Warto podkreślić, że zarejestrowana dawka konestatu alfa stosowanego w analizowanym wskazaniu wynosi 50 j./kg masy ciała [37].

W zidentyfikowanych badaniach oceniano następujące punkty końcowe:

- z zakresu skuteczności klinicznej:
 - odpowiedź na leczenie,
 - niepowodzenie leczenia,
 - czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie pacjenta na wizualnej skali analogowej oraz w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku,

- czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku w ocenie pacjenta na wizualnej skali analogowej oraz w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku,
- z zakresu profilu bezpieczeństwa:
 - działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem występujące w okresie 90 dni obserwacji od podania leku.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano dla zmodyfikowanej populacji ITT (mITT) zdefiniowanej jako pacjenci zrandomizowani do badania, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku i dostarczyli pisemną zgodę na udział w badaniu oraz populacji PPA zdefiniowanej jako pacjentów z populacji mITT, którzy nie dopuścili się poważnych naruszeń protokołu badania (pacjenci nieuwzględnieni w populacji mITT, brak potwierzonego ataku obrzęku, brak przynajmniej jednego ataku obrzęku spełniającego wymagania protokołu badania odnośnie umiejscowienia, pacjent w inny sposób naruszył poważnie założenia protokołu badania (nie podano w jaki sposób)). Populację bezpieczeństwa zdefiniowano jako pacjentów, którzy przyjęli lek niezależnie od randomizacji do poszczególnych grup. Mediana okresu obserwacji w obu badaniach wyniosła 90 dni (± 7 dni) w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa. W przypadku skuteczności klinicznej pomiary wykonywano: 1 godzinę przed wlewem, podczas rozpoczęcia wlewu, 15 i 30 minut później, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 24, 48 godzin po wlewie na analogowej skali wizualnej (VAS) oraz na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku; skuteczność w zakresie odpowiedzi na leczenie i niepowodzenia leczenia oceniono 4 godziny po rozpoczęciu wlewu [1], [3].

Badanie kliniczne o akronimie C1 1205-01 [1]-[2] było randomizowane, podwójnie zamaskowane, w którym porównywano konestat alfa z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Do badania zrandomizowano 39 pacjentów, z których 38 przyjęło co najmniej jedną dawkę leku. Wyróżniono 3 grupy: 12 pacjentów leczono konestatem alfa w dawce 50 j./kg masy ciała, 13 chorych przyjmowało konestat alfa w dawce 100 j./kg masy ciała, a 13 pacjentów w grupie kontrolnej otrzymywało placebo (sól fizjologiczną) [1].

Badanie kliniczne o akronimie C1 1304-01 [3]-[4] było również randomizowane, podwójnie zamaskowane; porównywano w nim konestat alfa z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Do badania zrandomizowano 34 pacjentów, z których 32 przyjęło co najmniej jedną dawkę leku. Wyróżniono 2 grupy: 16 pacjentów przyjmowało konestat alfa w dawce 100 j./kg masy ciała, a 16 chorych w grupie kontrolnej otrzymywało placebo (sól fizjologiczną) [3].

Oprócz przedstawienia wyników efektywności klinicznej osobno dla każdego z badań, przeprowadzono również meta-analizę wyników badań klinicznych porównujących konestat alfa w dawce 100 j./kg

masy ciała z placebo (charakterystyka populacji, której wyniki zagregowano w meta-analizie: patrz Aneks rozdz. 14.4.), dla tych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa, które były: identycznie definiowane, odnosiły się od identycznej populacji oraz zbliżonego okresu obserwacji.

5.1.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania konestatu alfa w porównaniu do placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym - porównanie bezpośrednie

5.1.1.1. Odpowiedź na leczenie

W badaniach klinicznych o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] 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) [1], [3].

Tabela 3. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w grupie badanej leczonej konestatem alfa w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczyń neruchowym (analiza mITT) [1], [3].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana Konestat alfa n/N (%) [95% CI]	Grupa kontrolna Placebo n/N (%) [95% CI]	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Odpowiedź na leczenie (populacja mITT)	50 j./kg	[1]	4 godziny	12/12 (100%) [73,5%; 100%]	8/13 (62%) [13,9%; 68,4%]	1,63 [1,04; 2,72]	0,039**	3 [2; 11]
	100 j./kg			13/13 (100%) [75,3%; 100%]		1,59 [1,06; 2,73]		
		[3]		15/16 (94%)	5/16 (31%)	3,00 [1,63; 6,67]	<0,001**	2 [2; 4]
	Meta-analiza wyników badań [1], [3] dla dawki 100 j./kg (fixed effects) Cochran Q=2,46, (df=1), p=0,12					2,09 [1,38; 3,15]	0,0005*	2 [2; 4]

* obliczono na podstawie dostępnych danych. ** wartości przepisano z publikacji referencyjnych (dwustronny test Fishera) [1], [3].

Konestat alfa podawany w grupie badanej okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, zwiększając prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie o:

- 63% po 4 godzinach obserwacji ($p=0,039$) przy zastosowaniu dawki 50 j./kg masy ciała; parametr NNT wyniósł 3 co oznacza, że podanie konestatu alfa 3 chorym zamiast placebo spowoduje u jednego z nich wystąpienie odpowiedzi na leczenie w analizowanym okresie obserwacji [1],
- 59% po 4 godzinach obserwacji ($p=0,039$) przy zastosowaniu dawki 100 j./kg masy ciała; parametr NNT wyniósł 3 co oznacza, że podanie konestatu alfa 3 chorym zamiast placebo spowoduje u jednego z nich wystąpienie odpowiedzi na leczenie w analizowanym okresie obserwacji [1],
- 200% po 4 godzinach obserwacji ($p<0,001$) przy zastosowaniu dawki 100 j./kg masy ciała; parametr NNT wyniósł 2 co oznacza, że podanie konestatu alfa 2 chorym zamiast placebo spowoduje u jednego z nich wystąpienie odpowiedzi na leczenie w analizowanym okresie obserwacji [3],
- 109% po 4 godzinach obserwacji ($p=0,0005$) przy zastosowaniu dawki 100 j./kg masy ciała; meta-analiza wyników badań [1], [3]; parametr NNT wyniósł 2 co oznacza, że podanie konestatu alfa 2 chorym zamiast placebo spowoduje u jednego z nich wystąpienie odpowiedzi na leczenie w analizowanym okresie obserwacji.

Warto podkreślić, że **odpowieź na leczenie wystąpiła u wszystkich pacjentów, którym podano konestat alfa w dawce 50 j./kg lub 100 j./kg masy ciała w badaniu klinicznym o akronimie C1 1205-01** [1]-[2].

5.1.1.2. Niepowodzenie leczenia

W badaniach klinicznych o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] 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 [1], [3].

Tabela 4. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia w grupie badanej leczonej konestatem alfa w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza mITT) [1], [3].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana Konestat alfa n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Niepowodzenie leczenia (populacja mITT)	50 j./kg	[1]	4 godziny	0/12 (0%)	5/13 (38%)	Peto OR=0,10 [0,01; 0,68]	0,039**	3 [2; 11]
	100 j./kg	[3]		0/13 (0%)		Peto OR=0,09 [0,01; 0,63]	0,039**	3 [2; 10]
				3/16 (19%)	12/16 (75%)	RR=0,25 [0,09; 0,63]	0,004**	2 [2; 5]
	Meta-analiza wyników badań [1], [3] dla dawki 100 j./kg (Pooled Odds Ratio) Cochran Q=0,03, (df=1), p=0,87						Peto OR=0,11 [0,03; 0,32]	0,0001*

* obliczono na podstawie dostępnych danych. ** wartości przepisano z publikacji referencyjnych (dwustronny test Fishera) [1], [3].

W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, meta-analizę obliczano za pomocą Peto OR (w tabeli wyniki cząstkowe obliczano odpowiednio za pomocą RR – gdy określony punkt końcowy wystąpił w obu grupach lub Peto OR – gdy określony punkt końcowy wystąpił tylko w 1 grupie).

Konestat alfa podawany w grupie badanej okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, zmniejszając ryzyko wystąpienia niepowodzenia leczenia o:

- 90% po 4 godzinach obserwacji ($p=0,039$) przy zastosowaniu dawki 50 j./kg masy ciała; parametr NNT wyniósł 3 co oznacza, że podanie konestatu alfa 3 chorym zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi niepowodzenie leczenia w analizowanym okresie obserwacji [1],
- 91% po 4 godzinach obserwacji ($p=0,039$) przy zastosowaniu dawki 100 j./kg masy ciała; parametr NNT wyniósł 3 co oznacza, że podanie konestatu alfa 3 chorym zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi niepowodzenie leczenia w analizowanym okresie obserwacji [1],
- 75% po 4 godzinach obserwacji ($p=0,004$) przy zastosowaniu dawki 100 j./kg masy ciała; parametr NNT wyniósł 2 co oznacza, że podanie konestatu alfa 2 chorym zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi niepowodzenie leczenia w analizowanym okresie obserwacji [3],
- 89% po 4 godzinach obserwacji ($p=0,0001$) przy zastosowaniu dawki 100 j./kg masy ciała; meta-analiza wyników badań [1], [3]; parametr NNT wyniósł 3 co oznacza, że podanie konestatu alfa 3 chorym zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi niepowodzenie leczenia w analizowanym okresie obserwacji.

Warto podkreślić, że **niepowodzenie leczenia nie wystąpiło u żadnego pacjenta otrzymującego konestat alfa w badaniu klinicznym o akronimie C1 1205-01 [1]-[2].**

5.1.1.3. Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku

W badaniach klinicznych o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] oceniano również 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 poprawę) lub 1 stopień w 6-stopniowej skali intensywności obrzęku w ocenie badacza [1], [3].

Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta

Tabela 5. Mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku (ocena pacjenta na podstawie wizualnej skali analogowej VAS ≥ 20 mm) w grupie badanej leczonej konestatem alfa w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza mITT, analiza PPA) [1], [3].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana Konestat alfa		Grupa kontrolna Placebo		LnHR [95% CI]*	Wartość p
				N	Mediana [95% CI]**	N	Mediana [95% CI]**		
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku [minuty] (populacja mITT)	50 j./kg	[1]	48 godzin***	12	122,0 [72,0; 136,0]	13	258,0 [240,0; 495,0]	0,75 [-0,03; 1,54]	<0,001**
	100 j./kg			13	68,0 [62,0; 132,0]			1,33 [0,56; 2,10]	0,001**
		[3]		16	61,5 [40,0; 75,0]	16	508,0 [70,0; 720,0]	2,11 [1,42; 2,80]	0,003**
	Meta-analiza wyników badań [1], [3] dla dawki 100 j./kg (fixed effects) Cochran Q=2,17, (df=1), p=0,14								1,76 [1,25; 2,28]
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku [minuty] (populacja PPA)	50 j./kg	[1]	48 godzin***	8	122,0 [70,0; 136,0]	11	258,0 [240,0; 495,0]	0,77 [-0,15; 1,68]	0,004**
	100 j./kg			11	68,0 [62,0; 143,0]			1,33 [0,50; 2,17]	0,005**
		[3]		11	63,0 [20,0; 123,0]	15	520,0 [480,0; 720,0]	2,12 [1,34; 2,90]	<0,001**
	Meta-analiza wyników badań [1], [3] dla dawki 100 j./kg (fixed effects) Cochran Q=1,83, (df=1), p=0,18								1,76 [1,19; 2,33]

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

** wartości przepisano z publikacji referencyjnych (test logarytmiczny rang) [1], [3].

*** pomiary wykonano: 1 godzinę przed wlewem, podczas rozpoczęcia wlewu, 15 i 30 minut później, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 24, 48 godzin po wlewie na analogowej skali wizualnej (VAS).

LnHR – logarytm naturalny HR.

Konestat alfa podawany w grupie badanej okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, skracając medianę czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta:

- przy zastosowaniu dawki 50 j./kg masy ciała [1]:
 - populacja mITT ($p < 0,001$; w publikacji referencyjnej Autorzy wykazali istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy przyjmującej konestat alfa),
 - populacja PPA ($p = 0,004$; w publikacji referencyjnej Autorzy wykazali istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy przyjmującej konestat alfa);
- przy zastosowaniu dawki 100 j./kg masy ciała [1]:
 - populacja mITT ($p = 0,001$; w publikacji referencyjnej Autorzy wykazali istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy przyjmującej konestat alfa),
 - populacja PPA ($p = 0,005$; w publikacji referencyjnej Autorzy wykazali istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy przyjmującej konestat alfa),
- przy zastosowaniu dawki 100 j./kg masy ciała [3]:
 - populacja mITT ($p = 0,003$; w publikacji referencyjnej Autorzy wykazali istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy przyjmującej konestat alfa),
 - populacja PPA ($p < 0,001$; w publikacji referencyjnej Autorzy wykazali istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy przyjmującej konestat alfa),
- przy zastosowaniu dawki 100 j./kg masy ciała; meta-analiza wyników badań [1], [3]:
 - populacja mITT ($p < 0,0001$),
 - populacja PPA ($p < 0,0001$).

Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza

Tabela 6. Mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku (ocena badacza na podstawie 6-stopniowej skali intensywności obrzęku ≥ 1) w grupie badanej leczonej konestatem alfa w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza mITT) [1], [3].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana Konestat alfa		Grupa kontrolna Placebo		LnHR [95% CI]*	Wartość p
				N	Mediana [95% CI]**	N	Mediana [95% CI]**		
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku [minuty] (populacja mITT)	50 j./kg	[1]	48 godzin***	12	71,0 [42,0; 124,0]	13	82,0 [33,0 266,0]	0,15 [-0,63; 0,93]	0,223**
	100 j./kg	[3]		13	54,0 [30,0; 64,0]			0,42 [-0,35; 1,19]	0,027**
				16	50,0 [30,0; 70,0]	16	487,5 [60,0; 780,0]	2,28 [1,58; 2,97]	0,025**
	Meta-analiza wyników badań [1], [3] dla dawki 100 j./kg (random effects) Cochran Q=12,40, (df=1), p=0,0004								1,36 [-0,47; 3,18]

* obliczono na podstawie dostępnych danych. ** wartości przepisano z publikacji referencyjnych (test logarytmiczny rang) [1], [3].

*** pomiary wykonano: 1 godzinę przed wlewem, podczas rozpoczęcia wlewu, 15 i 30 minut później, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 24, 48 godzin po wlewie na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku.

LnHR – logarytm naturalny HR.

Konestat alfa podawany w grupie badanej okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, skracając medianę czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza:

- przy zastosowaniu dawki 100 j./kg masy ciała ($p=0,027$; w publikacji referencyjnej Autorzy wykazali istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy przyjmującej konestat alfa) [1],
- przy zastosowaniu dawki 100 j./kg masy ciała ($p=0,025$; w publikacji referencyjnej Autorzy wykazali istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy przyjmującej konestat alfa) [3].

Konestat alfa podawany w grupie badanej okazał się równie skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, w odniesieniu do mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza:

- przy zastosowaniu dawki 50 j./kg masy ciała ($p=0,223$; w publikacji referencyjnej Autorzy nie wykazali istotnej statystycznie różnicy między obiema analizowanymi grupami) [1],
- przy zastosowaniu dawki 100 j./kg masy ciała ($p=0,14$); meta-analiza wyników badań [1], [3].

5.1.1.4. Czas do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku

W badaniach klinicznych o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] oceniano również 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, lub o co najmniej 1 stopień w 6-stopniowej skali intensywności obrzęku w ocenie badacza [1], [3].

Czas do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta

Tabela 7. Mediana czasu do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku (ocena pacjenta na podstawie wizualnej skali analogowej VAS <20 mm) w grupie badanej leczonej konestatem alfa w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza mITT, analiza PPA) [1], [3].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana Konestat alfa		Grupa kontrolna Placebo		LnHR [95% CI]*	Wartość p
				N	Mediana [95% CI]**	N	Mediana [95% CI]**		
Czas do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku [minuty] (populacja mITT)	50 j./kg	[1]	48 godzin***	12	246,5 [243,0; 484,0]	13	1 101,0 [970,0; 1 494,0]	1,50 [0,73; 2,27]	<0,001**
	100 j./kg	[3]		13	245,0 [125,0; 270,0]			1,50 [0,73; 2,27]	0,04**
				16	480,0 [243,0; 723,0]	16	1 440,0 [720,0; 2 885,0]	1,10 [0,41; 1,79]	0,005**
	Meta-analiza wyników badań [1], [3] dla dawki 100 j./kg (fixed effects) Cochran Q=0,59, (df=1), p=0,44								1,28 [0,77; 1,79]
Czas do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku [minuty] (populacja PPA)	50 j./kg	[1]	48 godzin***	8	246,5 [237,0; 484,0]	11	1 210,0 [970,0; 1 650,0]	1,61 [0,70; 2,52]	<0,001**
	100 j./kg	[3]		11	242,0 [124,0; 270,0]			1,61 [0,77; 2,45]	0,006**
				11	480,0 [243,0; 728,0]	15	1 440,0 [720,0; 2 885,0]	1,11 [0,33; 1,89]	0,006**
	Meta-analiza wyników badań [1], [3] dla dawki 100 j./kg (fixed effects) Cochran Q=0,73, (df=1), p=0,39								1,34 [0,77; 1,91]

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

** wartości przepisano z publikacji referencyjnych (test logarytmiczny rang) [1], [3].

*** pomiary wykonano: 1 godzinę przed wlewem, podczas rozpoczęcia wlewu, 15 i 30 minut później, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 24, 48 godzin po wlewie na analogowej skali wizualnej (VAS).

LnHR – logarytm naturalny HR.

Konestat alfa podawany w grupie badanej okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, skracając medianę czasu do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta:

- przy zastosowaniu dawki 50 j./kg masy ciała [1]:
 - analiza mITT ($p < 0,001$; w publikacji referencyjnej Autorzy wykazali istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy przyjmującej konestat alfa),
 - analiza PPA ($p < 0,001$; w publikacji referencyjnej Autorzy wykazali istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy przyjmującej konestat alfa),
- przy zastosowaniu dawki 100 j./kg masy ciała [1]:
 - analiza mITT ($p = 0,04$; w publikacji referencyjnej Autorzy wykazali istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy przyjmującej konestat alfa),
 - analiza PPA ($p = 0,006$; w publikacji referencyjnej Autorzy wykazali istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy przyjmującej konestat alfa),
- przy zastosowaniu dawki 100 j./kg masy ciała [3]:
 - analiza mITT ($p = 0,005$; w publikacji referencyjnej Autorzy wykazali istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy przyjmującej konestat alfa),
 - analiza PPA ($p = 0,006$; w publikacji referencyjnej Autorzy wykazali istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy przyjmującej konestat alfa),
- przy zastosowaniu dawki 100 j./kg masy ciała; meta-analiza wyników badań [1], [3]:
 - analiza mITT ($< 0,0001$),
 - analiza PPA ($p < 0,0001$).

Czas do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku w ocenie badacza

Tabela 8. Mediana czasu do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku (ocena badacza na podstawie 6-stopniowej skali intensywności obrzęku ≤ 1) w grupie badanej leczonej konestatem alfa w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza mITT) [1], [3].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana Konestat alfa		Grupa kontrolna Placebo		LnHR [95% CI]*	Wartość p
				N	Mediana [95% CI]**	N	Mediana [95% CI]**		
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku [minuty] (populacja mITT)	50 j./kg	[1]	48 godzin***	12	250,5 [242,0; 265,0]	13	497,0 [245,0; 1 300,0]	0,69 [-0,09; 1,47]	0,243**
	100 j./kg			13	268,0 [244,0; 1 430,0]			0,62 [-0,15; 1,39]	0,747**
		[3]		16	371,5 [150,0; 1 333,0]	16	960,0 [720,0; 5 685,0]	0,95 [0,26; 1,64]	0,06**
	Meta-analiza wyników badań [1], [3] dla dawki 100 j./kg (fixed effects) Cochran Q=0,39, (df=1), p=0,53								0,80 [0,29; 1,32]

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

** wartości przepisano z publikacji referencyjnych (test logarytmiczny rang) [1], [3].

*** pomiary wykonywano: 1 godzinę przed wlewem, podczas rozpoczęcia wlewu, 15 i 30 minut później, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 24, 48 godzin po wlewie na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku.

LnHR – logarytm naturalny HR.

Konestat alfa podawany w grupie badanej okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, skracając medianę czasu do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku w ocenie badacza:

- przy zastosowaniu dawki 100 j./kg masy ciała ($p=0,002$); meta-analiza wyników badań [1], [3].

Konestat alfa podawany w grupie badanej okazał się równie skuteczny ($p>0,05$) w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, w odniesieniu do mediany czasu do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku w ocenie badacza:

- przy zastosowaniu dawki 50 j./kg masy ciała ($p=0,243$; w publikacji referencyjnej Autorzy nie wykazali istotnej statystycznie różnicy między obiema analizowanymi grupami) [1],
- przy zastosowaniu dawki 100 j./kg masy ciała ($p=0,747$; w publikacji referencyjnej Autorzy wykazali istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy przyjmującej konestat alfa) [1],
- przy zastosowaniu dawki 100 j./kg masy ciała ($p=0,06$; w publikacji referencyjnej Autorzy wykazali istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy przyjmującej konestat alfa) [3].

5.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania konestatu alfa w porównaniu do placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym - porównanie bezpośrednie

Działania niepożądane raportowane w badaniach klinicznych o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] oceniano w oparciu o klasyfikację MedDRA (wersja 9.1.). Czas obserwacji pacjentów wynosił 90 dni (± 7 dni).

Ze względu na identyczny czas obserwacji oraz definiowanie działań niepożądanych w oparciu o ten sam zestaw pojęć, przeprowadzono meta-analizę ryzyka względnego występowania działań niepożądanych w grupie pacjentów przyjmującej konestat alfa w dawce 100 j./kg masy ciała w porównaniu do grupy przyjmującej placebo, w oparciu o zagregowane wyniki badań klinicznych o akronimach C1 1205-01 [1] oraz C1 1304-01 [3]. Meta-analizę przeprowadzono jedynie dla tych punktów końcowych, które zdefiniowano jako identyczne w obu publikacjach.

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

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

Tabela 9. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w grupie badanej leczonej konestatem alfa w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzękiem naczyń naczynioruchowym (populacja bezpieczeństwa) [1], [3].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji (mediana)	Grupa badana Konestat alfa n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]**	Wartość P**	NNT [95% CI]**
Jakiegokolwiek działanie niepożądane	50 j./kg	[1]	90 dni	4/12 (33%)	6/13 (46%)	RR=0,72 [0,26; 1,86]	0,52	-
	100 j./kg	[3]		5/13 (38%)		RR=0,83 [0,33; 2,03]	0,70	-
				2/16 (13%)	8/16 (50%)	RR=0,25 [0,07; 0,84]	0,02	3 [2; 20]
	Meta-analiza wyników badań [1], [3] dla dawki 100 j./kg (fixed effects) Cochran Q=2,19, (df=1), p=0,14						RR=0,50 [0,24; 1,06]	0,07
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	50 j./kg	[1]	90 dni	0/12 (0%)	1/13 (8%)	Peto OR=0,15 [0,003; 7,39]	0,34	-
	100 j./kg	[3]		1/13 (8%)		RR=1,00 [0,11; 9,01]	>0,99	-
				0/16 (0%)	2/16 (13%)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,12]	0,15	-
	Meta-analiza wyników badań [1], [3] dla dawki 100 j./kg (Pooled odds ratio) Cochran Q=1,03, (df=1), p=0,31						Peto OR=0,35 [0,05; 2,61]	0,31
Ostre działanie niepożądane	50 j./kg	[1]	90 dni	2/12 (17%)	3/13 (23%)	RR=0,72 [0,16; 3,11]	0,70	-
	100 j./kg	[3]		1/13 (8%)		RR=0,33 [0,05; 2,03]	0,29	-
				0/16 (0%)	3/16 (19%)	Peto OR=0,12 [0,01; 1,22]	0,07	-
	Meta-analiza wyników badań [1], [3] dla dawki 100 j./kg (Pooled odds ratio) Cochran Q=0,39, (df=1), p=0,53						Peto OR=0,21 [0,04; 0,98]	0,047
Poważne działanie niepożądane	50 j./kg	[1]	90 dni	0/12 (0%)	0/13 (0%)	-	-	-
	100 j./kg	[3]		1/13 (8%)		Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	0,32	-
				0/16 (0%)	3/16 (19%)	Peto OR=0,12 [0,01; 1,22]	0,07	-
	Meta-analiza wyników badań [1], [3] dla dawki 100 j./kg (Pooled odds ratio) Cochran Q=3,16, (df=1), p=0,08						Peto OR=0,35 [0,05; 2,61]	0,31

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji (mediana)	Grupa badana Konestat alfa n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]**	Wartość P**	NNT [95% CI]**
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych	50 j./kg	[1]	90 dni	0/12 (0%)	0/13 (0%)	-	-	-
	100 j./kg	[3]		0/13 (0%)		-	-	-
				0/16 (0%)	0/16 (0%)	-	-	-
	Meta-analiza wyników badań [1], [3] dla dawki 100 j./kg						-	-
Działanie niepożądane, które doprowadziło do zgonu	50 j./kg	[1]	90 dni	0/12 (0%)	0/13 (0%)	-	-	-
	100 j./kg	[3]		0/13 (0%)		-	-	-
				0/16 (0%)	0/16 (0%)	-	-	-
	Meta-analiza wyników badań [1], [3] dla dawki 100 j./kg						-	-
Zaburzenia układu nerwowego	50 j./kg	[1]	90 dni	0/12 (0%)	1/13 (8%)	Peto OR=0,15 [0,003; 7,39]	0,34	-
	100 j./kg	[3]		2/13 (15%)		RR=2,00 [0,29; 14,35]	0,55	-
				1/16 (6%)	3/16 (19%)	RR=0,33 [0,05; 2,08]	0,29	-
	Meta-analiza wyników badań [1], [3] dla dawki 100 j./kg (fixed effects) Cochran Q=1,26, (df=1), p=0,26						RR=0,75 [0,18; 3,11]	0,69
Zakażenia i zapasożycenia	50 j./kg	[1]	90 dni	2/12 (17%)	1/13 (8%)	RR=2,17 [0,32; 15,48]	0,50	-
	100 j./kg	[3]		1/13 (8%)		RR=1,00 [0,11; 9,01]	>0,99	-
				1/16 (6%)	0/16 (0%)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	0,32	-
	Meta-analiza wyników badań [1], [3] dla dawki 100 j./kg (Pooled odds ratio) Cochran Q=0,66, (df=1), p=0,42						Peto OR=1,98 [0,20; 19,67]	0,56
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	50 j./kg	[1]	90 dni	0/12 (0%)	2/13 (15%)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,29]	0,17	-
	100 j./kg	[3]		0/13 (0%)		Peto OR= 0,13 [0,01; 2,11]	0,15	-
				1/16 (6%)	2/16 (13%)	RR= 0,50 [0,07; 3,50]	0,55	-
	Meta-analiza wyników badań [1], [3] dla dawki 100 j./kg (Pooled odds ratio) Cochran Q=0,54, (df=1), p=0,46						Peto OR=0,28 [0,05; 1,71]	0,17

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji (mediana)	Grupa badana Konestat alfa n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]**	Wartość P**	NNT [95% CI]**
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	50 j./kg	[1]	90 dni	1/12 (8%)	1/13 (8%)	RR=1,08 [0,12; 9,72]	0,95	-
	100 j./kg	[3]		0/13 (0%)		Peto OR=0,14 [0,003; 6,82]	0,32	-
				0/16 (0%)	1/16 (6%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,82]	0,32	-
	Meta-analiza wyników badań [1], [3] dla dawki 100 j./kg (Pooled odds ratio) Cochran Q=0,00, (df=1), p>0,99						Peto OR=0,14 [0,01; 2,16]	0,16
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	50 j./kg	[1]	90 dni	0/12 (0%)	1/13 (8%)	Peto OR=0,15 [0,003; 7,39]	0,34	-
	100 j./kg	[3]		1/13 (8%)		RR=RR=1,00 [0,11; 9,01]	>0,99	-
				0/16 (0%)	1/16 (6%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,82]	0,32	-
	Meta-analiza wyników badań [1], [3] dla dawki 100 j./kg (Pooled odds ratio) Cochran Q=0,66, (df=1), p=0,42						Peto OR=0,50 [0,05; 5,00]	0,56
Zaburzenia układu moczowego	50 j./kg	[1]	90 dni	0/12 (0%)	0/13 (0%)	-	-	-
	100 j./kg	[3]		1/13 (8%)		Peto OR=7,39 [0,15; 372,39]	0,32	-
				0/16 (0%)	1/16 (6%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,82]	0,32	-
	Meta-analiza wyników badań [1], [3] dla dawki 100 j./kg (Pooled odds ratio) Cochran Q=2,00, (df=1), p=0,16						Peto OR=1,00 [0,06; 15,99]	>0,99
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych	50 j./kg	[1]	90 dni	1/12 (8%)	0/13 (0%)	Peto OR=8,03 [0,16; 406,02]	0,30	-
	100 j./kg	[3]		1/13 (8%)		Peto OR=7,39 [0,15; 372,39]	0,32	-
				0/16 (0%)	1/16 (6%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,82]	0,32	-
	Meta-analiza wyników badań [1], [3] dla dawki 100 j./kg (Pooled odds ratio) Cochran Q=2,00, (df=1), p=0,16						Peto OR=1,00 [0,06; 15,99]	>0,99
Zaburzenia psychiatryczne	50 j./kg	[1]	90 dni	0/12 (0%)	1/13 (8%)	Peto OR=0,15 [0,003; 7,39]	0,34	-
	100 j./kg			0/13 (0%)		Peto OR=0,14 [0,003; 6,82]	0,32	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	50 j./kg	[1]		2/12 (17%)	1/13 (8%)	RR=2,17 [0,32; 15,48]	0,50	-
	100 j./kg			0/13 (0%)		Peto OR=0,14 [0,003; 6,82]	0,32	-

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji (mediana)	Grupa badana Konestat alfa n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]**	Wartość P**	NNT [95% CI]**
Zaburzenia naczyniowe	100 j./kg	[3]		0/16 (0%)	1/16 (6%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,82]	0,32	-
Zaburzenia żołądkowo - jelitowe	50 j./kg	[1]	90 dni	0/12 (0%)	1/13 (8%)	Peto OR=0,15 [0,003; 7,39]	0,34	-
	100 j./kg	[3]		1/13 (8%)		RR=1,00 [0,11; 9,01]	>0,99	-
				2/16 (13%)	3/16 (19%)	RR=0,67 [0,15; 2,97]	0,63	-
	Meta-analiza wyników badań [1], [3] dla dawki 100 j./kg (fixed effects) Cochran Q=0,06, (df=1), p=0,80						RR=0,75 [0,19; 3,03]	0,69
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	100 j./kg	[3]	90 dni	2/16 (13%)	0/16 (0%)	Peto OR=7,90 [0,47; 132,20]	0,15	-
Choroby wrodzone, rodzinne lub genetyczne (dziedziczny obrzęk naczynioruchowy*)				0/16 (0%)	1/16 (6%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,82]	0,32	-
Zaburzenia układu żółciowo - wątrobowego				0/16 (0%)	1/16 (6%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,82]	0,32	-
Interwencje chirurgiczne lub medyczne				0/16 (0%)	1/16 (6%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,82]	0,32	-

* wystąpienie objawów ataku w nowej lokalizacji.

** obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup meta-analizę obliczano za pomocą Peto OR (w tabeli wyniki cząstkowe obliczano odpowiednio za pomocą RR – gdy określony punkt końcowy wystąpił w obu grupach lub Peto OR – gdy określony punkt końcowy wystąpił tylko w 1 grupie).

Konestat alfa w dawce 100 j./kg masy ciała podawany w grupie badanej okazał się istotnie statystycznie bardziej bezpieczny, w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, zmniejszając ryzyko wystąpienia:

- **jakiegokolwiek działania niepożądanego** o 75% po 90 dniach obserwacji ($p=0,02$); parametr NNT wyniósł 3 co oznacza, że podanie konestatu alfa 3 chorym zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi jakiegokolwiek działanie niepożądane w analizowanym okresie obserwacji [3];
- **ostrego działania niepożądanego** o 79% po 90 dniach obserwacji ($p=0,047$), meta-analiza wyników badań [1], [3]; parametr NNT wyniósł 6 co oznacza, że podanie konestatu alfa 6 chorym zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi ostre działanie niepożądane w analizowanym okresie obserwacji.

Konestat alfa w dawce 50 j./kg masy ciała podawany w grupie badanej okazał się równie bezpieczny ($p>0,05$) w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- jakiegokolwiek działania niepożądanego,
 - działania niepożądanego związanego z zastosowanym leczeniem,
 - ostrego działania niepożądanego,
 - zaburzeń układu nerwowego,
 - zakażeń i zapasożyceń,
 - zaburzeń ogólnych i w miejscu podania,
 - zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej,
 - zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia,
 - zaburzeń wyników badań laboratoryjnych,
 - zaburzeń psychiatrycznych,
 - zaburzeń skóry i tkanki podskórnej,
 - zaburzeń żołądkowo-jelitowych,
- po 90 dniach obserwacji [1].

Konestat alfa w dawce 100 j./kg masy ciała podawany w grupie badanej okazał się równie bezpieczny ($p>0,05$) w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- jakiegokolwiek działania niepożądanego w badaniu [1]; meta-analiza wyników badań [1], [3],
- działania niepożądanego związanego z zastosowanym leczeniem w badaniu [1] i w badaniu [3]; meta-analiza wyników badań [1], [3],
- ostrego działania niepożądanego w badaniu [1] i w badaniu [3],

- poważnego działania niepożądanego w badaniu [1] i w badaniu [3]; meta-analiza wyników badań [1], [3],
 - zaburzeń układu nerwowego w badaniu [1] i w badaniu [3]; meta-analiza wyników badań [1], [3],
 - zakażeń i zapasożyceń w badaniu [1] i w badaniu [3]; meta-analiza wyników badań [1], [3],
 - zaburzeń ogólnych i w miejscu podania w badaniu [1] i w badaniu [3]; meta-analiza wyników badań [1], [3],
 - zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej w badaniu [1] i w badaniu [3]; meta-analiza wyników badań [1], [3],
 - zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w badaniu [1] i w badaniu [3]; meta-analiza wyników badań [1], [3],
 - zaburzeń układu moczowego w badaniu [1] i w badaniu [3]; meta-analiza wyników badań [1], [3],
 - zaburzeń wyników badań laboratoryjnych w badaniu [1] i w badaniu [3]; meta-analiza wyników badań [1], [3],
 - zaburzeń psychiatrycznych w badaniu [1],
 - zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w badaniu [1],
 - zaburzeń naczyniowych w badaniu [3],
 - zaburzeń żołądkowo-jelitowych w badaniu [1] i w badaniu [3]; meta-analiza wyników badań [1], [3],
 - zaburzeń układu rozrodczego i piersi w badaniu [3],
 - chorób wrodzonych, rodzinnych lub genetycznych (dziedziczny obrzęk naczynioruchowy) w badaniu [3],
 - zaburzeń układu żółciowo-wątrobowego w badaniu [3],
 - interwencji chirurgicznych lub medycznych w badaniu [3],
- po 90 dniach obserwacji.

Nie zanotowano wystąpienia żadnych poważnych działań niepożądanych ani zaburzeń układu moczowego zarówno w grupie badanej leczonej konestatem alfa w dawce 50 j./kg masy ciała, jak i w grupie kontrolnej otrzymującej placebo po 90 dniach obserwacji [1].

Odnotowano tylko jedno poważne działanie niepożądane u pacjenta przyjmującego konestat alfa w dawce 100 j./kg masy ciała w 31 dniu obserwacji – zapalenie okrężnicy. Wykluczono jednak możliwość bezpośredniego związku tego działania niepożądanego z zastosowanym leczeniem [1].

Odnotowano również tylko jeden przypadek działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem u pacjenta przyjmującego konestat alfa w dawce 100 j./kg masy ciała (ból i zawroty głowy) [1]. Należy podkreślić, że **nie odnotowano żadnych zgonów ani**

rezygnacji z udziału w badaniu w związku z zastosowanym leczeniem po 90 dniach obserwacji [1], [3]. Nie odnotowano również przypadków odpowiedzi odpornościowej na zastosowany konestat alfa ani na białka królicze [1], [3]. Zastosowane leczenie nie zmieniło ogólnego stanu zdrowia pacjentów ocenianego poprzez badanie EKG i badania biochemiczne [1], [3].

5.1.3. Podsumowanie analizy klinicznej stosowania konestatu alfa w porównaniu do placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym

Analizę porównującą efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) konestatu alfa w dawce 50 j./kg masy ciała lub 100 j./kg masy ciała względem placebo stosowanych w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym przeprowadzono w oparciu o 2 randomizowane badania kliniczne o akronimach: C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4]. Ze względu na podobną metodykę obu badań, przeprowadzono meta-analizę wyników dla dawki 100 j./kg masy ciała. Warto również podkreślić, że wyniki dla zarejestrowanej dawki konestatu alfa stosowanego w analizowanym wskazaniu dotyczą podania dawki 50 j./kg masy ciała [37].

Tabela 10. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa w grupie badanej leczonej konestatem alfa w dawce 50 j./kg lub 100 j./kg masy ciała w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [1], [3].

Skuteczność kliniczna						
Analizowany punkt końcowy	Konestat alfa w dawce 50 j./kg masy ciała vs placebo			Konestat alfa w dawce 100 j./kg masy ciała vs placebo		
	Okres obserwacji	Populacja	Komentarz	Okres obserwacji	Populacja	Komentarz
Odpowiedź na leczenie	4 godziny	mITT	IS (p=0,039) na korzyść konestatu alfa [1] <i>IK na korzyść konestatu alfa</i>	4 godziny	mITT	IS (p=0,039) na korzyść konestatu alfa [1]; IS (p<0,001) na korzyść konestatu alfa [3]; IS (p<0,001) na korzyść konestatu alfa; meta-analiza [1], [3] <i>IK na korzyść konestatu alfa</i>
Niepowodzenie leczenia	4 godziny	mITT	IS (p=0,039) na korzyść konestatu alfa [1] <i>IK na korzyść konestatu alfa</i>	4 godziny	mITT	IS (p=0,039) na korzyść konestatu alfa [1]; IS (p=0,004) na korzyść konestatu alfa [3]; IS (p=0,0001) na korzyść konestatu alfa; meta-analiza [1], [3] <i>IK na korzyść konestatu alfa</i>
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku	48 godzin	mITT	IS (p<0,001) na korzyść konestatu alfa [1] <i>IK na korzyść konestatu alfa</i>	48 godzin	mITT	IS (p=0,001) na korzyść konestatu alfa [1]; IS (p=0,003) na korzyść konestatu alfa [3]; IS (p<0,0001) na korzyść konestatu alfa; meta-analiza [1], [3] <i>IK na korzyść konestatu alfa</i>
		PPA	IS (p=0,004) na korzyść konestatu alfa [1] <i>IK na korzyść konestatu alfa</i>		PPA	IS (p=0,005) na korzyść konestatu alfa [1]; IS (p<0,001) na korzyść konestatu alfa [3]; IS (p<0,0001) na korzyść konestatu alfa; meta-analiza [1], [3] <i>IK na korzyść konestatu alfa</i>

	w ocenie badacza		mITT	NS (p=0,223) [1] IK na korzyść konestatu alfa		mITT	IS (p=0,027) na korzyść konestatu alfa [1]; IS (p=0,025) na korzyść konestatu alfa [3]; NS (p=0,14); meta-analiza [1], [3] IK na korzyść konestatu alfa
Czas do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku	w ocenie pacjenta	48 godzin	mITT	IS (p<0,001) na korzyść konestatu alfa [1] IK na korzyść konestatu alfa	48 godzin	mITT	IS (p=0,04) na korzyść konestatu alfa [1]; IS (p=0,005) na korzyść konestatu alfa [3]; IS (p<0,0001) na korzyść konestatu alfa; meta-analiza [1], [3] IK na korzyść konestatu alfa
			PPA	IS (p<0,001) na korzyść konestatu alfa [1] IK na korzyść konestatu alfa		PPA	IS (p=0,006) na korzyść konestatu alfa [1]; IS (p=0,006) na korzyść konestatu alfa [3]; IS (p<0,0001) na korzyść konestatu alfa; meta-analiza [1], [3] IK na korzyść konestatu alfa
	w ocenie badacza		mITT	NS (p=0,243) [1] IK na korzyść konestatu alfa		mITT	NS (p=0,747) [1]; NS (p=0,06) [3]; IS (p=0,002) na korzyść konestatu alfa; meta-analiza [1], [3] IK na korzyść konestatu alfa
Profil bezpieczeństwa							
Analizowany punkt końcowy	Konestat alfa w dawce 50 j./kg masy ciała vs placebo				Konestat alfa w dawce 100 j./kg masy ciała vs placebo		
	Okres obserwacji	Populacja	Komentarz		Okres obserwacji	Populacja	Komentarz
Jakiegokolwiek działanie niepożądane	90 dni	mITT	NS (p=0,52) [1] IK na korzyść konestatu alfa		90 dni	mITT	NS (p=0,70) [1]; IS (p=0,02) na korzyść konestatu alfa [3]; NS (p=0,07); meta-analiza [1], [3] IK na korzyść konestatu alfa

Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem			NS (p=0,34) [1] IK na korzyść konestatu alfa			NS (p>0,99) [1]; NS (p=0,15) [3]; NS (p=0,31); meta-analiza [1], [3] IK na korzyść konestatu alfa
Ostre działanie niepożądane			NS (p=0,70) [1] IK na korzyść konestatu alfa			NS (p=0,29) [1]; NS (p=0,07) [3]; IS (p=0,047) na korzyść konestatu alfa; meta-analiza [1], [3] IK na korzyść konestatu alfa
Poważne działanie niepożądane			Nie odnotowano			NS (p=0,39) [1]; NS (p=0,07) [3]; NS (p=0,31); meta-analiza [1], [3] IK na korzyść konestatu alfa
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych			Nie odnotowano			Nie odnotowano
Działanie niepożądane, które doprowadziło do zgonu			Nie odnotowano			Nie odnotowano
Zaburzenia układu nerwowego			NS (p=0,34) [1] IK na korzyść konestatu alfa			NS (p=0,55) [1]; NS (p=0,29) [3]; NS (p=0,69); meta-analiza [1], [3] IK na korzyść konestatu alfa
Zakażenia i zapasożycenia			NS (p=0,50) [1] IK na korzyść placebo			NS (p>0,99) [1]; NS (p=0,32) [3]; NS (p=0,56); meta-analiza [1], [3] IK na korzyść placebo

Zaburzenia ogólne i w miejscu podania			NS (p=0,17) [1] <i>IK na korzyść konestatu alfa</i>			NS (p=0,15) [1]; NS (p=0,55) [3]; NS (p=0,17); meta-analiza [1], [3] <i>IK na korzyść konestatu alfa</i>
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej			NS (p=0,95) [1] <i>NK</i>			NS (p=0,32) [1]; NS (p=0,32) [3]; NS (p=0,16); meta-analiza [1], [3] <i>IK na korzyść konestatu alfa</i>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			NS (p=0,34) [1] <i>IK na korzyść konestatu alfa</i>			NS (p>0,99) [1]; NS (p=0,32) [3]; NS (p=0,56); meta-analiza [1], [3] <i>IK na korzyść konestatu alfa</i>
Zaburzenia układu moczowego			Nie odnotowano			NS (p=0,32) [1]; NS (p=0,32) [3]; NS (p>0,99); meta-analiza [1], [3] <i>NK</i>
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych			NS (p=0,30) [1] <i>IK na korzyść placebo</i>			NS (p=0,32) [1]; NS (p=0,32) [3]; NS (p>0,99); meta-analiza [1], [3] <i>NK</i>
Zaburzenia psychiatryczne			NS (p=0,34) [1] <i>IK na korzyść konestatu alfa</i>			NS (p=0,32) [1] <i>IK na korzyść konestatu alfa</i>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			NS (p=0,50) [1] <i>IK na korzyść konestatu alfa</i>			NS (p=0,32) [1] <i>IK na korzyść konestatu alfa</i>
Zaburzenia naczyniowe			Nie odnotowano			NS (p=0,32) [3] <i>IK na korzyść konestatu alfa</i>
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe			NS (p=0,34) [1] <i>IK na korzyść konestatu alfa</i>			NS (p>0,99) [1]; NS (p=0,63) [3];

						NS (p=0,69); meta-analiza [1], [3]; <i>IK na korzyść konestatu alfa</i>
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi			Nie odnotowano			NS (p=0,15) [3] <i>NK na korzyść placebo</i>
Choroby wrodzone, rodzinne lub genetyczne (dziedziczny obrzęk naczynioruchowy*)			Nie odnotowano			IS (p=0,32) [3] <i>IK na korzyść konestatu alfa</i>
Zaburzenia układu żółciowo - wątrobowego			Nie odnotowano			IS (p=0,32) [3] <i>IK na korzyść konestatu alfa</i>
Interwencje chirurgiczne lub medyczne			Nie odnotowano			IS (p=0,32) [3] <i>IK na korzyść konestatu alfa</i>

IS – wynik istotny statystycznie; NS – wynik nieistotny statystycznie; IK – wynik istotny klinicznie; NK – wynik nieistotny klinicznie.

Należy podkreślić, że **nie odnotowano żadnych zgonów ani rezygnacji z udziału w badaniu w związku z zastosowanym leczeniem** po 90 dniach obserwacji [1], [3].

Nie odnotowano również przypadków odpowiedzi odpornościowej na zastosowany konestat alfa ani na białka królicze [1], [3].

5.2. Analiza kliniczna stosowania konestatu alfa w porównaniu do ikatybantu w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym

5.2.1. Analiza kliniczna stosowania konestatu alfa w porównaniu do ikatybantu w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym - porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie konestatu alfa z ikatybantem w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Nie odnaleziono również badań o niższej wiarygodności, w których bezpośrednio porównywano analizowane opcje terapeutyczne w powyższym wskazaniu.

W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu ponownego przeszukania medycznych baz danych w celu identyfikacji badań klinicznych, potencjalnie umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego między konestatem alfa i ikatybantem w analizowanym wskazaniu z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

5.2.2. Analiza kliniczna stosowania konestatu alfa w porównaniu do ikatybantu w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym - porównanie pośrednie

Ze względu na brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie konestatu alfa z ikatybantem w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego z użyciem wspólnego komparatora.

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne porównujące zastosowanie konestatu alfa z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym: badanie akronimie C1 1205-01 [1]-[2] i badanie akronimie C1 1304-01 [3]-[4]. Nie odnaleziono randomizowanych ani nierandomizowanych badań klinicznych porównujących zastosowanie konestatu alfa z innymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi) w analizowanym wskazaniu. Z tego względu wybrano placebo jako jedyny możliwy komparator do przeprowadzenia porównania pośredniego konestatu alfa z ikatybantem.

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne porównujące zastosowanie ikatybantu z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z

dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym: badanie o akronimie FAST-1 [5]-[10] i badanie o akronimie FAST-3 [11]-[13].

Odnalezione badania kliniczne nie spełniały jednak założonych kryteriów, potrzebnych do przeprowadzenia porównania pośredniego między konestatem alfa i ikatybantem przy wykorzystaniu wspólnego komparatora - placebo, z powodu różnic dotyczących:

- analizowanych punktów końcowych lub ich definicji,
- okresu obserwacji,
- charakterystyki populacji (nasilenia ataku obrzęku, umiejscowienia obrzęku, stopnia zaawansowania choroby, wieku, czasu podania leku od wystąpienia pierwszych objawów ataku),
- analizowanej populacji (populacja ITT, mITT lub PPA),
- oceny wiarygodności badań w skali *Jadad*,
- stanu opublikowania wyników (szczegóły patrz Aneks rozdz. 14.4.).

Ze względu na powyższe różnice między uwzględnionymi badaniami klinicznymi nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy konestatem alfa i ikatybantem, stosowanych w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.

Jednakże, 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 leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym w oparciu o wyniki badań klinicznych o akronimach: FAST-1 [5]-[10] i FAST-3 [11]-[13].

5.2.3. Analiza kliniczna stosowania ikatybantu w porównaniu do placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym - porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne, porównujące zastosowanie ikatybantu z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym: badanie o akronimie FAST-1 opisane w referencjach [5]-[10] (pełnotekstowej publikacji: [6] i jej załączniku [7], protokole badania [8], referencji pochodzącej z rejestru badań klinicznych [9], doniesieniu konferencyjnym [10] oraz materiałów niepublikowanych dostarczonych przez Zamawiającego opracowanie [5]) oraz badanie o akronimie FAST-3 przedstawione w referencjach [11]-[13] (pełnotekstowej publikacji: [11], referencji pochodzącej z rejestru badań klinicznych [13], doniesieniu konferencyjnym [12]). Ze względu na drobne różnice

między wynikami zawartymi w pełnotekstowych publikacjach oraz w doniesieniach konferencyjnych i materiałach nieopublikowanych, opierano się głównie na danych z publikacji pełnotekstowych.

Odnalezione badania o akronimach FAST-1 [5]-[10] oraz FAST-3 [11]-[13] dotyczyły porównania ikatybantu w dawce 30 mg względem placebo. Warto podkreślić, że zarejestrowaną dawką ikatybantu stosowanego w analizowanym wskazaniu jest dawka 30 mg [257].

W zidentyfikowanych badaniach oceniano następujące punkty końcowe:

- z zakresu skuteczności klinicznej:
 - w badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 [5]-[10]:
 - czas do wystąpienia istotnej klinicznie poprawy stanu pacjenta,
 - czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy stanu zdrowia w ocenie pacjenta oraz badacza,
 - czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku,
 - odpowiedź na leczenie,
 - redukcja intensywności 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,
 - czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy objawów ataku obrzęku w zależności od ich nasilenia,
 - w badaniu klinicznym o akronimie FAST-3 [11]-[13]:
 - 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,
- z zakresu profilu bezpieczeństwa:
 - w badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 [5]-[10]:
 - działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem występujące w okresie 24 tygodni obserwacji od podania leku,
 - w badaniu klinicznym o akronimie FAST-3 [11]-[13]:

- działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem występujące w okresie 16 dni obserwacji od podania leku.

Badanie kliniczne o akronimie FAST-1 [5]-[10] było randomizowane, podwójnie zamaskowane; porównywano w nim ikatybant z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Do badania zrandomizowano 56 pacjentów: 27 pacjentów leczono ikatybantem w dawce 30 mg, a 29 chorych w grupie kontrolnej otrzymywało placebo. Pacjenci, u których wystąpił kolejny atak obrzęku wymagający leczenia lub chorzy z potencjalnie zagrażającym życiu atakiem kraniowym otrzymywali ikatybant w ramach fazy otwartej badania [6]. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano dla populacji ITT zdefiniowanej jako pacjenci zrandomizowani do badania. Nie podano definicji populacji bezpieczeństwa (wyniki podano dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów). Pacjentów hospitalizowano na okres 12-15 godzin. W przypadku skuteczności leczenia pomiary wykonywano co 30 minut w trakcie pierwszych 4 godzin, 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. Wizyty kontrolne miały miejsce w 2 i 14 dniu oraz w 5 i 24 tygodniu [6].

Równoległe prowadzonym badaniem było badanie o akronimie FAST-2, które ze względu na stosowanie innego komparatora (technologii opcjonalnej) w postaci kwasu traneksamowego zostało wykluczone z niniejszej analizy [6].

Badanie kliniczne o akronimie FAST-3 [11]-[13] było również randomizowane, podwójnie zamaskowane; porównywano w nim ikatybant z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Do badania zrandomizowano 93 pacjentów: 46 pacjentów przyjmowało ikatybant w dawce 30 mg, a 47 chorych w grupie kontrolnej otrzymywało placebo. Pacjenci z ciężkim atakiem kraniowym otrzymywali ikatybant w ramach fazy otwartej badania [11]. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano dla populacji ITT zdefiniowanej jako pacjenci zrandomizowani do badania, u których wystąpił pierwszy atak obrzęku. Populację bezpieczeństwa zdefiniowano jako pacjentów, którzy przyjęli badany lek. Pacjentów hospitalizowano na okres co najmniej 8 godzin. W przypadku skuteczności leczenia pomiary wykonywano 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. Wizyty kontrolne w celu oceny profilu bezpieczeństwa terapii miały miejsce w dniach 2-5 i 14 oraz w 5 i 24 tygodniu [11].

Oprócz przedstawienia wyników efektywności klinicznej osobno dla każdego z badań, podjęto próbę przeprowadzenia meta-analizy wyników obu badań porównujących ikatybant z placebo: badanie o

akronimie FAST-1 [5]-[10] oraz badanie o akronimie FAST-3 [11]-[13] (charakterystyka badań: patrz Aneks). Jednak, ze względu na istotne różnice między badaniami dotyczące:

- analizowanych punktów końcowych lub ich definicji,
- okresu obserwacji,
- charakterystyki populacji (umiejscowienia obrzęków, typu obrzęków włączonych do badania) (szczegóły patrz Aneks rozdz. 14.4.),

nie jest możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników.

5.2.3.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania ikatybantu w porównaniu do placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym - porównanie bezpośrednie

5.2.3.1.1. Czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta

W badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 [5]-[10] czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta zdefiniowano jako czas do zmniejszenia intensywności objawów ataku obrzęku o 20-30 mm zależnie od intensywności początkowych objawów ($\geq 30\%$, np. redukcja o 30 mm w porównaniu do stanu początkowego 100 mm) przy użyciu wizualnej skali analogowej. Zmniejszenie obrzęku musiało się utrzymywać przez kolejne 3 pomiary, a pierwszy z nich uznawano za wystąpienie istotnej klinicznie poprawy [6].

Redukcja objawów ataku obrzęku o 30%

Tabela 11. Mediana czasu do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta w grupie badanej leczonej ikatybantem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza ITT) [5], [6], [10].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana Ikatybant		Grupa kontrolna Placebo		LnHR [95% CI]*	Wartość p
				N	Mediana [przedział międzykwartyłowy]	N	Mediana [przedział międzykwartyłowy]		
Czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta [godziny] (populacja ITT)	30 mg	[5], [6], [10]	5 dni [^]	27	2,5 [1,1; 6,0]	29	4,6 [1,8; 10,2]	0,61 [0,08; 1,14]	0,142**

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

** wartości przepisano z publikacji referencyjnych (test logarytmiczny rang) [5], [6], [10].

[^] 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 [6].

LnHR – logarytm naturalny HR.

W celu obliczenia HR godziny przeliczono na minuty.

Ikatybant podawany w dawce 30 mg w grupie badanej okazał się równie skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, w odniesieniu do mediany czasu do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta ocenianej jako 30% redukcja objawów ataku obrzęku (p=0,142) w analizowanym okresie obserwacji.

Redukcja objawów ataku obrzęku o 50%

W badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 [5]-[10] 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* [6].

W badaniu klinicznym o akronimie FAST-3 [11]-[13] 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 [11].

Z powyższych względów (analiza *post hoc* w badaniu o akronimie FAST-1 [6]) oraz różnic w okresie obserwacji, przeprowadzenie meta-analizy wyników badań o akronimach FAST-1 oraz FAST-3 odnośnie tego punktu końcowego nie była możliwa, mimo podobnej definicji analizowanego punktu końcowego.

Tabela 12. Mediana czasu do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta w grupie badanej leczonej ikatybantem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza ITT) [11], (analiza *post hoc*) [6], [7].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana Ikatybant		Grupa kontrolna Placebo		LnHR [95% CI]*	Wartość p
				N	Mediana [95% CI]**	N	Mediana [95% CI]**		
Czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta [godziny] (populacja ITT)	30 mg	[6], [7]	5 dni [^]	27	2,5 [b.d.]	29	7,0 [b.d.]	1,03 [0,51; 1,55]	0,02**
		[11]	14 dni ^{^^}	46	2,0 [1,5; 3,0]	47	18,5 [6,0; 25,0]	2,22 [1,82; 2,63]	<0,001**

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

** wartości przepisano z publikacji referencyjnych (test logarytmiczny rang) [6], [7], analizowano medianę i przedział międzykwartyłowy.

** wartości przepisano z publikacji referencyjnej (test Peto-Peto Wilcoxon) [11], analizowano medianę i 95% przedział ufności.

[^] 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 [6].

^{^^} 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 [11].

LnHR – logarytm naturalny HR. W celu obliczenia HR godziny przeliczono na minuty.

b.d. – brak danych.

Ikatybant podawany w dawce 30 mg w grupie badanej okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, skracając medianę czasu do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta ocenianej jako 50% redukcja objawów ataku obrzęku ($p=0,02$ [6], [7] i $p<0,001$ [11]) w analizowanym okresie obserwacji.

5.2.3.1.2. Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy

Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy

W badaniu klinicznym o akronimie FAST-3 [11]-[13] 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 [11].

Tabela 13. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w grupie badanej leczonej ikatybantem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza ITT) [11].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana Ikatybant		Grupa kontrolna Placebo		LnHR [95% CI]*	Wartość p
				N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]		
Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy [godziny] (populacja ITT)	30 mg	[11]	14 dni [^]	46	1,6 [1,3; 2,5]	47	16,5 [3,6; 23,8]	2,33 [1,93; 2,74]	<0,001**

* obliczono na podstawie dostępnych danych. ** wartości przepisano z publikacji referencyjnej (test Peto-Peto Wilcoxon) [11].

[^] 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 [11].

LnHR – logarytm naturalny HR. W celu obliczenia HR godziny przeliczono na minuty.

Ikatybant podawany w dawce 30 mg w grupie badanej okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, skracając medianę czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy ($p < 0,001$) w analizowanym okresie obserwacji.

Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie pacjenta

W badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 [5]-[10] oszacowano czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie pacjenta (nie podano definicji) [6].

W badaniu klinicznym o akronimie FAST-3 [11]-[13] czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie pacjenta zdefiniowano jako czas, w którym pacjent odczuł poprawę [11].

Ze względu na różnice w okresie obserwacji oraz braku definicji punktu końcowego w badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 [5]-[10] nie było możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników obu badań: o akronimie FAST-1 [5]-[10] i o akronimie FAST-3 [11]-[13].

Tabela 14. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie pacjenta w grupie badanej leczonej ikatybantem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza ITT) [5], [6], [10], [11].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana Ikatybant		Grupa kontrolna Placebo		LnHR [95% CI]*	Wartość p
				N	Mediana [przedział międzykwartylowy/ 95% CI]**	N	Mediana [przedział międzykwartylowy/ 95% CI]**		
Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie pacjenta [godziny] (populacja ITT)	30 mg	[5], [6], [10]	5 dni [^]	27	0,8 [0,5; 2,0]	29	16,9 [3,2; b.d.]	3,05 [2,52; 3,58]	<0,001**
		[11]	14 dni ^{^^}	46	0,8 [0,5; 1,0]	47	3,5 [1,9; 5,0]	1,48 [1,07; 1,88]	<0,001**

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

** wartości przepisano z publikacji referencyjnych (test logarytmiczny rang) [5], [6], [10], analizowano medianę i przedział międzykwartylowy.

** wartości przepisano z publikacji referencyjnej (test Peto-Peto Wilcoxon) [11], analizowano medianę i 95% przedział ufności.

[^] 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 [6].

^{^^} 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 [11].

LnHR – logarytm naturalny HR. W celu obliczenia HR godziny przeliczono na minuty.

Ikatybant podawany w dawce 30 mg w grupie badanej okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, skracając medianę czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie pacjenta ($p < 0,001$ [5], [6], [10]; $p < 0,001$ [11]) w analizowanym okresie obserwacji.

Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie badacza

W badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 [5]-[10] oszacowano czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie badacza (nie podano definicji) [6].

W badaniu klinicznym o akronimie FAST-3 [11]-[13] czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie badacza zdefiniowano jako czas, w którym badacz zauważył poprawę [11].

Ze względu na różnice w okresie obserwacji oraz brak definicji punktu końcowego w badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 [5]-[10] nie było możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników obu badań: o akronimie FAST-1 [5]-[10] i o akronimie FAST-3 [11]-[13].

Tabela 15. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie badacza w grupie badanej leczonej ikatybantem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczyń naczynioruchowym (analiza ITT) [5], [6], [11].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana Ikatybant		Grupa kontrolna Placebo		LnHR [95% CI]*	Wartość p
				N	Mediana [przedział międzykwartylowy/ 95% CI]**	N	Mediana [przedział międzykwartylowy/ 95% CI]**		
Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie badacza [godziny] (populacja ITT)	30 mg	[5], [6]	5 dni [^]	27	1,0 [0,8; 2,0]	29	5,7 [2,0; 11,2]	1,74 [1,21; 2,27]	<0,001**
		[11]	14 dni ^{^^}	46	0,9 [0,6; 1,3]	47	3,4 [2,6; 4,3]	1,33 [0,92; 1,74]	<0,001**

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

** wartości przepisano z publikacji referencyjnych (test logarytmiczny rang) [5], [6], [10], analizowano medianę i przedział międzykwartylowy.

** wartości przepisano z publikacji referencyjnej (test Peto-Peto Wilcoxon) [11], analizowano medianę i 95% przedział ufności.

[^] 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 [6].

^{^^} 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 [11].

LnHR – logarytm naturalny HR. W celu obliczenia HR godziny przeliczono na minuty.

Ikatybant podawany w dawce 30 mg w grupie badanej okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, skracając medianę czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie badacza ($p < 0,001$ [5], [6]; $p < 0,001$ [11]) w analizowanym okresie obserwacji.

5.2.3.1.3. Czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku

W badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 [5]-[10] 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 [6].

W badaniu klinicznym o akronimie FAST-3 [11]-[13] 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 [11].

Ze względu na różnice w okresie obserwacji nie było możliwe przeprowadzenie meta-analazy wyników obu badań o akronimie FAST-1 [5]-[10] i o akronimie FAST-3 [11]-[13], pomimo podobnej definicji punktu końcowego.

Tabela 16. Mediana czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku w grupie badanej leczonej ikatybantem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchomych (analiza ITT) [6], [10], [11].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana Ikatybant		Grupa kontrolna Placebo		LnHR [95% CI]*	Wartość p
				N	Mediana [przedział międzykwartylowy/ 95% CI]**	N	Mediana [przedział międzykwartylowy/ 95% CI]**		
Czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku [godziny] (populacja ITT)	30 mg	[6], [10]	5 dni [^]	27	8,5 [2,5; 31,5]	29	19,4 [10,2; 55,7]	0,83 [0,30; 1,36]	0,08**
		[11]	14 dni ^{^^}	46	7,0 [5,0; 42,5]	47	33,9 [26,7; 50,5]	1,58 [1,17; 1,98]	0,016**

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

** wartości przepisano z publikacji referencyjnych (test logarytmiczny rang) [5], [6], [10], analizowano medianę i przedział międzykwartylowy.

** wartości przepisano z publikacji referencyjnej (test Peto-Peto Wilcoxon) [11], analizowano medianę i 95% przedział ufności.

[^] 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 [6]. ^{^^} 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 [11].

LnHR – logarytm naturalny HR. W celu obliczenia HR godziny przeliczono na minuty.

Ikatybant podawany w dawce 30 mg w grupie badanej okazał się równie skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, w odniesieniu do mediany czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku ($p=0,08$) w analizowanym okresie obserwacji [6], [10].

Ikatybant podawany w dawce 30 mg w grupie badanej okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, skracając medianę czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku ($p<0,001$) w analizowanym okresie obserwacji [11].

5.2.3.1.4. Odpowiedź na leczenie

W badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 [5]-[10] 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 [6].

Tabela 17. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w grupie badanej leczonej ikatybantem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza ITT) [6].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana Ikatybant n/N (%) [95% CI]	Grupa kontrolna Placebo n/N (%) [95% CI]	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]
Odpowiedź na leczenie (populacja ITT)	30 mg	[6]	4 godziny	18/27 (67%) [46%; 84%]	13/28 (46%) [28%; 66%]	1,44 [0,90; 2,38]	0,18**	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

** wartości przepisano z publikacji referencyjnej (test Fishera) [6].

Ikatybant podawany w dawce 30 mg w grupie badanej okazał się równie skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie ($p=0,18$) po 4 godzinach obserwacji [6].

5.2.3.1.5. Zmniejszenie intensywności objawów ataku obrzęku

W badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 [5]-[10] 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 [5], [10].

Tabela 18. Liczba i odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie intensywności obrzęku względem oceny początkowej w grupie badanej leczonej ikatybantem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza *post hoc*) [7], [10].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana Ikatybant Średnia	Grupa kontrolna Placebo Średnia	WMD [95% CI]^	Wartość P
Zmniejszenie intensywności objawów ataku obrzęku względem oceny początkowej [mm]	30 mg	[7], [10]	4 godziny	44,8	23,5	-	0,002*
			12 godzin	54,2	42,4	-	0,03*

* wartości przepisano z publikacji referencyjnych [7], [10].

Nie było możliwości obliczenia parametru WMD i NNT/NNH ze względu na brak wystarczającej ilości danych; w publikacjach referencyjnych również nie podano wartości tych parametrów [7], [10].

Ikatybant podawany w dawce 30 mg w grupie badanej okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, zmniejszając intensywność objawów ataku obrzęku po 4 godzinach okresu obserwacji ($p=0,002$) i po 12 godzinach okresu obserwacji ($p=0,03$) [7], [10].

5.2.3.1.6. Konieczność zastosowania terapii ratunkowej

W badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 [5]-[10] oceniano również odsetek pacjentów, u których konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej w ciągu 12 godzin i 48 godzin od podania ikatybantu lub placebo zależnie od analizowanej grupy [6].

W badaniu klinicznym o akronimie FAST-3 [11]-[13] odsetek pacjentów, u których konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej oceniano w dwóch grupach: 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 ikatybantu lub placebo, zależnie od analizowanej grupy [11].

Ze względu na różnice w okresie obserwacji oraz w definicjach punktów końcowych nie było możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników obu badań: o akronimie FAST-1 [5]-[10] i o akronimie FAST-3 [11]-[13].

Tabela 19. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła konieczność zastosowania terapii ratunkowej w grupie badanej leczonej ikatybantem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza ITT) [6], [11].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana Ikatybant n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Konieczność zastosowania terapii ratunkowej (populacja ITT)	30 mg	[6]	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]
		[11]	przed wystąpieniem objawów poprawy	0/46 (0%)	17/47 (36%)	Peto OR=0,09 [0,03; 0,26]	<0,001**	3 [2; 5]
			5 dni	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.

** wartości przepisano z publikacji referencyjnej (test Fishera) [6].

** wartości przepisano z publikacji referencyjnej [11].

W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup meta-analizę obliczano za pomocą Peto OR (w tabeli wyniki cząstkowe obliczano odpowiednio za pomocą RR – gdy określony punkt końcowy wystąpił w obu grupach lub Peto OR – gdy określony punkt końcowy wystąpił tylko w 1 grupie).

Ikatybant podawany w dawce 30 mg w grupie badanej okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, zmniejszając ryzyko konieczności zastosowania terapii ratunkowej o:

- 75% po 4 godzinach obserwacji ($p < 0,05$); parametr NNT wyniósł 3 co oznacza, że podanie ikatybantu 3 chorym zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi konieczność zastosowania terapii ratunkowej w analizowanym okresie obserwacji [6],
- 57% po 12 godzinach obserwacji ($p < 0,05$); parametr NNT wyniósł 4 co oznacza, że podanie ikatybantu 4 chorym zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi konieczność zastosowania terapii ratunkowej w analizowanym okresie obserwacji [6],
- 91% u pacjentów, którzy otrzymali ją przed wystąpieniem objawów poprawy ($p < 0,001$); parametr NNT wyniósł 3 co oznacza, że podanie ikatybantu 3 chorym zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi konieczność zastosowania terapii ratunkowej w analizowanym okresie obserwacji [11],
- 78% po 5 dniach obserwacji ($p < 0,05$); parametr NNT wyniósł 4 co oznacza, że podanie ikatybantu 4 chorym zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi konieczność zastosowania terapii ratunkowej w analizowanym okresie obserwacji [11].

5.2.3.1.7. Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w 8-stopniowej skali intensywności obrzęku

Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie pacjenta

W badaniu klinicznym o akronimie FAST-3 [11]-[13] oceniano również czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy zdefiniowany jako czas do wystąpienia 50% redukcji objawów ataku obrzęku w porównaniu do stanu początkowego przy użyciu 8-stopniowej skali intensywności obrzęku w ocenie pacjenta [11].

Tabela 20. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie pacjenta (w 8-stopniowej skali intensywności obrzęku) w grupie badanej leczonej ikatybantem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza ITT) [11].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana Ikatybant		Grupa kontrolna Placebo		LnHR [95% CI]*	Wartość p
				N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]		
Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy [godziny]	30 mg	[11]	14 dni [^]	46	2,0 [1,5; 2,0]	47	8,0 [4,0; 20,4]	1,39 [0,98; 1,79]	<0,001**

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

** wartości przepisano z publikacji referencyjnej (test Peto-Peto Wilcoxon) [11].

[^] 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 [11].

LnHR – logarytm naturalny HR.

W celu obliczenia HR godziny przeliczono na minuty.

Ikatybant podawany w dawce 30 mg w grupie badanej okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, w odniesieniu do mediany czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie pacjenta przy użyciu 8-stopniowej skali intensywności obrzęku ($p < 0,001$) w analizowanym okresie obserwacji [11].

Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie badacza

W badaniu klinicznym o akronimie FAST-3 [11]-[13] oceniano również czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy zdefiniowany jako czas do wystąpienia 50% redukcji objawów ataku obrzęku w porównaniu do stanu początkowego przy użyciu 8-stopniowej skali intensywności obrzęku w ocenie badacza [11].

Tabela 21. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie badacza (w 8-stopniowej skali intensywności obrzęku) w grupie badanej leczonej ikatybantem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza ITT) [11].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana Ikatybant		Grupa kontrolna Placebo		LnHR [95% CI]*	Wartość p
				N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]		
Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy [godziny]	30 mg	[11]	14 dni [^]	46	1,8 [1,0; 2,5]	47	12,0 [3,5; -]	1,90 [1,49; 2,30]	<0,001**

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

** wartości przepisano z publikacji referencyjnej (test Peto-Peto Wilcoxon) [11].

[^] 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 [11].

LnHR – logarytm naturalny HR. W celu obliczenia HR godziny przeliczono na minuty.

Ikatybant podawany w dawce 30 mg w grupie badanej okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, w odniesieniu do mediany czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie badacza przy użyciu 8-stopniowej skali intensywności obrzęku ($p < 0,001$) w analizowanym okresie obserwacji [11].

5.2.3.1.8. Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku

W badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 [5]-[10] oceniano również czas do wystąpienia pierwszych znamion poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku (obrzęk skóry, ból skóry, ból brzucha); nie podano definicji.

W badaniu klinicznym o akronimie FAST-3 [11]-[13] oceniano również czas do wystąpienia pierwszych znamion poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku (obrzęk skóry, ból skóry, ból brzucha) zdefiniowany jako czas do wystąpienia 50% redukcji objawów ataku obrzęku w porównaniu do stanu początkowego przy użyciu wizualnej skali analogowej [11].

Ze względu na różnice w okresie obserwacji, brak definicji punktu końcowego oraz przeprowadzenie analizy *post hoc* w badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 [5]-[10] oraz brak liczebności poszczególnych grup nie było możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników obu badań: o akronimie FAST-1 [5]-[10] i o akronimie FAST-3 [11]-[13].

Tabela 22. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy poszczególnych objawów (obrzęku skóry, bólu skóry, bólu brzucha) w grupie badanej leczonej ikatybantem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza ITT) [11], (analiza *post hoc*) [5], [7].

Analizowany parametr kliniczny		Dawka	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana Ikatybant		Grupa kontrolna Placebo		LnHR [95% CI] **	Wartość p
					N#	Mediana	N#	Mediana		
Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy [godziny] (populacja ITT)	Obrzęk skóry N=37	30 mg	[5], [7]	5 dni [^]	27	3,1	29	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		[11]	14 dni ^{^^}	46	2,7	47	20,7	-	0,001**
	Ból skóry					2,0		6,5	-	0,021**
	Ból brzucha					1,8		3,5	-	0,009**

* wartości przepisano z publikacji referencyjnych [5], [7].

** wartości przepisano z publikacji referencyjnej (test Peto-Peto Wilcoxon) [11].

[^] 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 [6].

^{^^} 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 [11].

LnHR – logarytm naturalny HR.

N - liczebność analizowanych grup ogółem: ikatybant vs placebo, w poszczególnych badaniach.

** Nie było możliwości obliczenia parametru LnHR, ponieważ nie podano dokładnych liczebności grup pacjentów, u których wystąpiły ataki obrzęków w określonych lokalizacjach.

Ikatybant podawany w dawce 30 mg w grupie badanej okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, w odniesieniu do mediany czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku:

- obrzęku skóry ($p=0,04$ [5], [7]; $p=0,001$ [11]),
- bólu skóry ($p=0,007$ [5], [7]; $p=0,021$ [11]),
- bólu brzucha ($p=0,009$ [11]),

w analizowanym okresie obserwacji.

Ikatybant podawany w dawce 30 mg w grupie badanej okazał się równie skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, w odniesieniu do mediany czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy bólu brzucha ($p=0,06$; [5], [7]) w analizowanym okresie obserwacji.

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

W badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 [5]-[10] oceniano również czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w zależności od nasilenia objawów ataku obrzęku (umiarkowany, ciężki, bardzo ciężki); nie podano definicji [7].

Tabela 23. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w zależności od nasilenia objawów ataku obrzęku (umiarkowany, ciężki, bardzo ciężki) w grupie badanej leczonej ikatybantem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza *post hoc*) [7].

Analizowany parametr kliniczny		Dawka	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana Ikatybant		Grupa kontrolna Placebo		LnHR [95% CI] ##	Wartość p
					N#	Mediana	N#	Mediana		
Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy [godziny] (populacja ITT)	Umiarkowany	30 mg	[7]	5 dni [^]	27	2,0	29	4,2	-	0,69*
	Ciężki					2,0		5,0	-	0,06*
	Bardzo ciężki					2,7		5,6	-	0,85*

* wartości przepisano z publikacji referencyjnej [7].

[^] 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 [6].

LnHR – logarytm naturalny HR.

N - liczebność analizowanych grup ogółem: ikatybant vs placebo, w poszczególnych badaniach.

Nie było możliwości obliczenia parametru LnHR, ponieważ nie podano dokładnych liczebności grup pacjentów, u których wystąpiły ataki obrzęków w określonych lokalizacjach.

Ikatybant podawany w dawce 30 mg w grupie badanej okazał się równie skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, w odniesieniu do mediany czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy niezależnie od nasilenia objawów ataku obrzęku: umiarkowany (p=0,69), ciężki (p=0,06), bardzo ciężki (p=0,85).

5.2.3.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania ikatybantu w porównaniu do placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym - porównanie bezpośrednie

Działania niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ raportowano w badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 [5]-[10] w okresie do 24 tygodni. Nie podano w oparciu o jaką klasyfikację definiowano działania niepożądane.

Działania niepożądane raportowano w badaniu klinicznym o akronimie FAST-3 [11]-[13] w okresie do 16 dni. Nie podano również w oparciu o jaką klasyfikację definiowano działania niepożądane.

Ze względu na różnice w okresie obserwacji oraz brak danych w oparciu o jaką klasyfikację definiowano działania niepożądane, nie było możliwe przeprowadzenie meta-analizy ryzyka względnego 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 [5]-[10] i FAST-3 [11]-[13].

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

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

Tabela 24. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w grupie badanej leczonej ikatybantem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (populacja bezpieczeństwa) [5], [6], [7], [11].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji (mediana)	Grupa badana Ikatybant n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość P	NNH/NNT [95% CI]*
Przynajmniej 1 działanie niepożądane	30 mg	[5]	24 tygodnie	11/27 (40,7%)	18/29 (62,1%)	RR=0,66 [0,37; 1,10]	0,12*	-
		[6], [7]		12/27 (44,4%)	19/29 (65,5%)	RR= 0,68 [0,40; 1,09]	0,12*	-
[11]		16 dni	19/46 (41,3%)	24/46 (52,2%)	RR=0,79 [0,50; 1,23]	>0,05**	-	
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem ¹		[5], [6]	24 tygodnie	4/27 (15%)	1/29 (3%)	RR=4,30 [0,70; 27,74]	0,17*	-
		[11]	16 dni	5/46 (10,9%)	3/46 (6,5%)	RR=1,67 [0,47; 6,05]	>0,05**	-
Poważne działania niepożądane		[5], [6]	24 tygodnie	0/27 (0%)	0/29 (0%)	-	-	-
		[11]	16 dni	0/46 (0%)	3/46 (6,5%)	Peto OR=0,13 [0,01; 1,28]	>0,05**	-
Poważne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem		[11]	16 dni	0/46 (0%)	0/46 (0%)	-	-	-
Działania niepożądane prowadzące do zgonu ²				0/46 (0%)	1/46 (2,2%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,82]	>0,05**	-
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do zgonu				0/46 (0%)	0/46 (6,5%)	-	-	-
Ostre działania niepożądane				2/46 (4,3%)	10/46 (21,7%)	RR=0,20 [0,05; 0,75]	0,027**	NNT=6 [4; 25]
Ostre działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem				2/46 (4,3%)	0/46 (0%)	Peto OR=7,56 [0,47; 122,66]	>0,05**	-
Działania niepożądane w miejscu podania	[5], [6], [7]	24 tygodnie	26/27 (96,3%)	8/29 (27,6%)	RR=3,49 [2,09; 6,57]	<0,0001*	NNH=2 [2; 3]	
Zaburzenia niepożądane żołądkowo-	[7]		1/27 (3,7%)	5/29 (17,2%)	RR=0,21 [0,03; 1,27]	0,13*	-	

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji (mediana)	Grupa badana Ikatybant n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość P	NNH/NNT [95% CI]*
jelitowe		[11]	16 dni	10/46 (21,6%)*	2/46 (4,4%)*	RR=5,00 [1,33; 19,67]	<0,05*	NNH=6 [4; 25]
Ogólne zaburzenia i w miejscu podania		[7]	24 tygodnie	3/27 (11,1%)	4/29 (13,8%)	RR=0,81 [0,22; 2,96]	0,78*	-
		[11]	16 dni	5/46 (10,9%)*	3/46 (6,6%)*	RR=1,67 [0,47; 6,05]	>0,05*	-
Zakażenie i zapasożycenie		[7]	24 tygodnie	4/27 (14,8%)	4/29 (13,8%)	RR=1,07 [0,32; 3,60]	0,92*	-
		[11]	16 dni	6/46 (12,9%)*	5/46 (11,0%)*	RR=1,20 [0,41; 3,49]	>0,05*	-
Zranienia, zatrucia, powikłania po zabiegach		[7]	24 tygodnie	0/27 (0%)	0/29 (0%)	-	-	-
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych		[7]	24 tygodnie	2/27 (7,4%)	0/29 (0%)	Peto OR=8,27 [0,50; 135,86]	0,23*	-
		[11]	16 dni	1/46 (2,2%)*	4/46 (8,8%)*	RR=0,25 [0,04; 1,59]	>0,05*	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanek przyległych		[7]	24 tygodnie	0/27 (0%)	0/29 (0%)	-	-	-
		[7]	24 tygodnie	2/27 (7,4%)	4/29 (13,8%)	RR=0,54 [0,12; 2,31]	0,48*	-
Zaburzenia układu nerwowego		[11]	16 dni	3/46 (6,5%)*	5/46 (10,9%)*	RR=0,60 [0,17; 2,15]	>0,05*	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		[7]	24 tygodnie	3/27 (11,1%)	1/29 (3,4%)	RR=3,22 [0,49; 21,83]	0,33*	-
		[11]	16 dni	0/46 (0%)*	2/46 (4,4%)*	Peto OR=0,13 [0,01; 2,15]	>0,05*	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		[7]	24 tygodnie	2/27 (7,4%)	3/29 (10,3%)	RR=0,72 [0,15; 3,35]	0,73*	-
		[11]	16 dni	0/46 (0%)*	2/46 (4,4%)*	Peto OR=0,13 [0,01; 2,15]	>0,05*	-
Zaburzenia wrodzone, rodzinne lub genetyczne ³		[7]	24 tygodnie	4/27 (14,8)	5/29 (17,2)	RR=0,86 [0,27; 2,69]	0,81*	-
		[11]	16 dni	5/46 (10,9%)	10/46 (21,7%)	RR=0,50 [0,19; 1,28]	>0,05*	-

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji (mediana)	Grupa badana Ikatybant n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość P	NNH/NNT [95% CI]*
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego		[7]	24 tygodnie	0/27 (0%)	0/29 (0%)	-	-	-
Zaburzenia serca		[11]	16 dni	0/46 (0%)	2/46 (4,4%)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,15]	>0,05*	-
Zaburzenia wątrobowo-żółciowe				0/46 (0%)	1/46 (2,2%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,82]	>0,05*	-
Zaburzenia układu moczowego				0/46 (0%)	1/46 (2,2%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,82]	>0,05*	-
Zaburzenia układu odpornościowego				1/46 (2,2%)	0/46 (0%)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,39]	>0,05*	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

** przepisano z publikacji referencyjnej [11].

¹ działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem: w grupie leczonej ikatybantem: biegunka, nudności, niestrawność, ból głowy, zaczerwienienie w miejscu podania leku, w grupie otrzymującej placebo: ból głowy (2 pacjentów), świąd [11]; w grupie leczonej ikatybantem: ból w miejscu podania, nieprawidłowe wyniki badań prób wątrobowych, zawroty głowy, krwawienie z nosa (po 1 pacjencie) [6].

² przyczyna zgonu – zawał mięśnia sercowego.

³ pogorszenie objawów ataku obrzęku lub wystąpienie w nowej lokalizacji.

W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup meta-analizę obliczano za pomocą Peto OR (w tabeli wyniki cząstkowe obliczano odpowiednio za pomocą RR – gdy określony punkt końcowy wystąpił w obu grupach lub Peto OR – gdy określony punkt końcowy wystąpił tylko w 1 grupie).

Ikatybant podawany w dawce 30 mg w grupie badanej okazał się istotnie statystycznie bardziej bezpieczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, zmniejszając ryzyko wystąpienia:

- **ostrego działania niepożądanego** o 80% po 16 dniach obserwacji ($p=0,027$); parametr NNT wyniósł 6 co oznacza, że podanie ikatybantu 6 chorym zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi ostre działanie niepożądane w analizowanym okresie obserwacji [11].

Ikatybant podawany w dawce 30 mg w grupie badanej okazał się istotnie statystycznie mniej bezpieczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, zwiększając ryzyko wystąpienia:

- **działania niepożądanego w miejscu podania** o 249% po 24 tygodniach obserwacji ($p<0,0001$); parametr NNH wyniósł 2 co oznacza, że podanie ikatybantu 2 chorym zamiast placebo spowoduje u jednego z nich wystąpienie działania niepożądanego w miejscu podania w analizowanym okresie obserwacji [5], [6], [7],
- **zaburzeń żołądkowo-jelitowych** o 400% po 16 dniach obserwacji ($p<0,05$); parametr NNH wyniósł 6 co oznacza, że podanie ikatybantu 6 chorym zamiast placebo spowoduje u jednego z nich wystąpienie zaburzeń żołądkowo-jelitowych w analizowanym okresie obserwacji [11].

Ikatybant podawany w dawce 30 mg w grupie badanej okazał się równie bezpieczny ($p>0,05$) w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- przynajmniej 1 działania niepożądanego po 16 dniach obserwacji [11] i po 24 tygodniach obserwacji [5], [6], [7],
- działania niepożądanego związanego z zastosowanym leczeniem po 16 dniach obserwacji [11] i po 24 tygodniach obserwacji [5], [6],
- poważnego działania niepożądanego po 16 dniach obserwacji [11],
- działania niepożądanego prowadzącego zgonu po 16 dniach obserwacji [11],
- ostrego działania niepożądanego związanego z zastosowanym leczeniem po 16 dniach obserwacji [11],
- działania niepożądanego żołądkowo-jelitowego po 24 tygodniach obserwacji [7],
- ogólnego działania niepożądanego i w miejscu podania po 16 dniach obserwacji [11] i po 24 tygodniach obserwacji [7],
- zakażeń i zapasożyceń po 16 dniach obserwacji [11] i po 24 tygodniach obserwacji [7],
- zaburzeń wyników badań laboratoryjnych po 16 dniach obserwacji [11] i po 24 tygodniach obserwacji [7],
- zaburzeń układu nerwowego po 16 dniach obserwacji [11] i po 24 tygodniach obserwacji [7],

- zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia po 16 dniach obserwacji [11] i po 24 tygodniach obserwacji [7],
- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej po 16 dniach obserwacji [11] i po 24 tygodniach obserwacji [7],
- zaburzeń wrodzonych, rodzinnych lub genetycznych po 16 dniach obserwacji [11] i po 24 tygodniach obserwacji [7],
- zaburzeń wątrobowo-żółciowych po 16 dniach obserwacji [11],
- zaburzeń układu moczowego po 16 dniach obserwacji [11],
- zaburzeń układu odpornościowego po 16 dniach obserwacji [11].

W żadnej z analizowanych grup nie odnotowano przypadków:

- wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych z badanym lekiem po 24 tygodniach obserwacji [5], [6],
- rezygnacji z udziału w badaniu po 24 tygodniach obserwacji [6],
- zranień, zatruc, powikłań po zabiegach po 24 tygodniach obserwacji [7],
- zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanek przyległych po 24 tygodniach obserwacji [7],
- zaburzeń krwi i układu limfatycznego po 24 tygodniach obserwacji [7],
- poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem po 16 dniach obserwacji [11],
- działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem prowadzących do zgonu po 16 dniach obserwacji [11].

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: nowy atak obrzęku, mdłości, bóle głowy, krwawienie z nosa, świąd i pieczenie w miejscu iniekcji [6].

Żaden pacjent leczony ikatybantem nie zrezygnował z udziału w badaniu po 16 dniach obserwacji [11]. Nie zanotowano również żadnego zgonu po 24 tygodniach obserwacji [6].

5.2.3. Podsumowanie analizy klinicznej stosowania ikatybantu w porównaniu do placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym

Analizę porównującą efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) ikatybantu w dawce 30 mg ciała względem placebo stosowanych w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym przeprowadzono w oparciu o 2 randomizowane badania kliniczne o akronimach: FAST-1 [5]-[10] i FAST-3 [11]-[13]. Ze względu na znaczące różnice między badaniami nie przeprowadzono meta-analizy ich wyników (patrz Aneks rozdz. 14.4.). Warto podkreślić,

że zarejestrowaną dawką ikatybantu stosowanego w analizowanym wskazaniu jest dawka 30 mg [257].

Skuteczność kliniczna

Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano, że **stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg jest istotnie statystycznie bardziej skuteczne ($p < 0,05$) od podania placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym**, w zakresie takich punktów końcowych jak:

- **mediana czasu do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta** - redukcja objawów ataku obrzęku o 50% ($p=0,02$; analiza *post hoc*) po 5 dniach obserwacji [6], [7], ($p < 0,001$) po 14 dniach obserwacji [11],
- **mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy** ($p < 0,001$) po 14 dniach obserwacji [11],
- **mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy** w ocenie pacjenta: ($p < 0,001$) po 5 dniach obserwacji [5], [6], [10], ($p < 0,001$) po 14 dniach obserwacji [11], w ocenie badacza: ($p < 0,001$) po 5 dniach obserwacji [5], [6], ($p < 0,001$) po 14 dniach obserwacji [11],
- **mediana czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku** ($p=0,016$) po 14 dniach obserwacji [11],
- **średnia redukcja intensywności objawów ataku obrzęku** po 4 godzinach obserwacji ($p=0,002$), po 12 godzinach obserwacji ($p=0,03$) [7], [10],
- **konieczność zastosowania terapii ratunkowej** po 12 godzinach obserwacji ($p < 0,05$), po 48 godzinach obserwacji ($p < 0,05$) [5], [10], przed wystąpieniem objawów poprawy ($p < 0,001$) [11], ($p < 0,05$) po 5 dniach obserwacji [11],
- **mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy** w 8-stopniowej skali intensywności obrzęku w ocenie pacjenta: ($p < 0,001$) po 14 dniach obserwacji [11], w ocenie badacza: ($p < 0,001$) po 14 dniach obserwacji [11],
- **mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku**: obrzęku skóry ($p=0,04$) po 5 dniach obserwacji [5], [7], ($p=0,001$) po 14 dniach obserwacji [11], bólu skóry ($p=0,007$) po 5 dniach obserwacji [5], [7], ($p=0,021$) po 14 dniach obserwacji [11], bólu brzucha ($p=0,009$) po 14 dniach obserwacji [11].

Przeprowadzone analizy wykazały, że **stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg jest również skuteczne ($p > 0,05$) co podanie placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym**, w zakresie takich punktów końcowych jak:

- **mediana czasu do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta** - redukcja objawów ataku obrzęku o 30% ($p=0,142$) po 5 dniach obserwacji [5], [6], [10],

- **mediana czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku** ($p=0,08$) po 5 dniach obserwacji [6], [10],
- **odpowiedź na leczenie** – po 4 godzinach obserwacji ($p=0,18$) [6],
- **mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku**: bólu brzucha ($p=0,06$) po 5 dniach obserwacji [5], [7],
- **mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w zależności od nasilenia objawów ataku obrzęku**: umiarkowany ($p=0,69$), ciężki ($p=0,06$), bardzo ciężki ($p=0,85$) po 5 dniach obserwacji [7].

Profil bezpieczeństwa

Ikatybant podawany w dawce 30 mg w grupie badanej okazał się istotnie statystycznie bardziej bezpieczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, zmniejszając ryzyko wystąpienia:

- **ostrego działania niepożądanego** o 80% po 16 dniach obserwacji ($p=0,027$) [11].

Wyniki przeprowadzonych analiz wykazały, że **stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg jest istotnie statystycznie mniej bezpieczne ($p<0,05$) od podania placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, zwiększając ryzyko wystąpienia:**

- **działania niepożądanego w miejscu podania** o 249% po 24 tygodniach obserwacji ($p<0,0001$) [5], [6], [7],
- **zaburzeń żołądkowo-jelitowych** o 400% po 16 dniach obserwacji ($p<0,05$) [11].

Przeprowadzone analizy wykazały, że **stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg jest również bezpieczne ($p>0,05$) co podanie placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:**

- **w badaniu klinicznym o akronimie FAST-1**: przynajmniej 1 działania niepożądanego [5], [6], [7]; działania niepożądanego związanego z zastosowanym leczeniem [5], [6]; działania niepożądanego żołądkowo-jelitowego, ogólnego działania niepożądanego i w miejscu podania, zakażeń i zapasożyceń, zaburzeń wyników badań laboratoryjnych, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń wrodzonych, rodzinnych lub genetycznych [7], po 24 tygodniach obserwacji,
- **w badaniu klinicznym o akronimie FAST-3**: przynajmniej 1 działania niepożądanego, działania niepożądanego związanego z zastosowanym leczeniem, poważnego działania niepożądanego, działania niepożądanego prowadzącego zgonu, ostrego działania niepożądanego związanego z zastosowanym leczeniem, ogólnego działania niepożądanego i w miejscu podania, zakażeń i zapasożyceń, zaburzeń wyników badań laboratoryjnych, zaburzeń układu nerwowego,

zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń wrodzonych, rodzinnych lub genetycznych, zaburzeń wątrobowo-żółciowych, zaburzeń układu moczowego, zaburzeń układu odpornościowego [11], po 16 dniach obserwacji.

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

- **w badaniu klinicznym o akronimie FAST-1:** wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych z badanym lekiem [5], [6]; rezygnacji z udziału w badaniu, zgonów [6]; zranień, zatruc, powikłań po zabiegach, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanek przyległych, zaburzeń krwi i układu limfatycznego [7], po 24 tygodniach obserwacji,
- **w badaniu klinicznym o akronimie FAST-3 [11]:** rezygnacji z udziału w badaniu, poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem prowadzących do zgonu, po 16 dniach obserwacji.

5.3. Analiza kliniczna stosowania konestatu alfa w porównaniu do koncentratu inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym

5.3.1. Analiza kliniczna stosowania konestatu alfa w porównaniu do koncentratu inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym - porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań klinicznych oraz badań o niższej wiarygodności (z grupą kontrolną) bezpośrednio porównujących zastosowanie konestatu alfa z koncentratem inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.

W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu ponownego przeszukania medycznych baz danych w celu identyfikacji badań klinicznych, potencjalnie umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego między konestatem alfa i koncentratem inhibitora C1 esterazy w analizowanym wskazaniu z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

5.3.2. Analiza kliniczna stosowania konestatu alfa w porównaniu do koncentratu inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym - porównanie pośrednie

Ze względu na brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie konestatu alfa z koncentratem inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego z użyciem wspólnego komparatora.

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne porównujące zastosowanie konestatu alfa z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym: badanie o akronimie C1 1205-01 [1]-[2] i badanie o akronimie C1 1304-01 [3]-[4]. Nie odnaleziono randomizowanych ani nierandomizowanych badań klinicznych porównujących zastosowanie konestatu alfa z innymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi) w analizowanym wskazaniu. Z tego względu wybrano placebo jako jedyny możliwy komparator do przeprowadzenia porównania pośredniego konestatu alfa z koncentratem inhibitora C1 esterazy.

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne porównujące zastosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym: badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] i badanie [22]-[23].

Odnalezione badania kliniczne nie spełniały jednak założonych kryteriów, potrzebnych do przeprowadzenia porównania pośredniego między konestatem alfa i koncentratem inhibitora C1 esterazy przy wykorzystaniu wspólnego komparatora - placebo, z powodu różnic dotyczących:

- analizowanych punktów końcowych lub ich definicji,
- okresu obserwacji,
- charakterystyki populacji (nasilenia ataków obrzęku, umiejscowienia obrzęków, zaawansowania choroby, poziomu inhibitora C1 esterazy, wieku, czasu podania leku od wystąpienia pierwszych objawów obrzęku),
- analizowanej populacji (populacja ITT, mITT lub PPA),
- oceny wiarygodności badań w skali *Jadad*,
- stanu opublikowania wyników (szczegóły patrz Aneks rozdz. 14.4.).

Ze względu na powyższe różnice między badaniami nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy konestatem alfa i koncentratem inhibitora C1 esterazy, stosowanych w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.

Jednakże, w celu umożliwienia zestawienia wyników skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa obu substancji aktywnych względem placebo, zdecydowano się na zaprezentowanie wyników bezpośredniego porównania koncentratu inhibitora C1 esterazy z placebo w oparciu o badanie kliniczne o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] i badanie [22]-[23] w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.

5.3.3. Analiza kliniczna stosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy w porównaniu do placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym - porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne, porównujące zastosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym: badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 opisane w referencjach [14]-[21] (pełnotekstowych publikacjach: [14], [17], referencjach pochodzących z rejestru badań klinicznych [15]-[16], doniesieniach konferencyjnych [18], [19], [20], opracowaniu wtórnym (badaniu wtórnym) dotyczącym badania o akronimie I.M.P.A.C.T.1 i jego

kontynuacji w ramach fazy otwartej o akronimie I.M.P.A.C.T.2 [21]) oraz badanie [22]-[23] (pełnotekstowe publikacje). Ze względu na niewielkie różnice występujące w danych zawartych w publikacjach pełnotekstowych oraz doniesieniach konferencyjnych opierano się przed wszystkim na publikacjach pełnotekstowych.

Odnalezione badania dotyczyły porównania:

- badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] - koncentrat inhibitora C1 esterazy w dawce 10 j./kg masy ciała lub 20 j./kg masy ciała vs placebo,
- badanie [22]-[23] - koncentrat inhibitora C1 esterazy w dawce 25 j./kg masy ciała vs placebo.

Warto podkreślić, że zarejestrowaną dawką koncentratu inhibitora C1 esterazy stosowanego w analizowanym wskazaniu jest dawka 20 j./kg masy ciała [258].

W zidentyfikowanych badaniach klinicznych oceniano następujące punkty końcowe:

- z zakresu skuteczności klinicznej:
 - w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21]:
 - odsetek pacjentów, u których objawy ataku obrzęku uległy pogorszeniu w czasie 2-4 godzin po zastosowaniu terapii,
 - odsetek pacjentów, którym podano terapię ratunkową,
 - liczba epizodów wymiotów odnotowana w ciągu 4 godzin od zastosowania terapii,
 - czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy stanu pacjenta,
 - czas do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku,
 - w badaniu [22]-[23]:
 - czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku [22], [23],
 - czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku [22],
 - odpowiedź na leczenie [23],
- z zakresu profilu bezpieczeństwa:
 - w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21]:
 - działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, występujące w okresie 4 godzin obserwacji od podania leku,
 - w badaniu [22]-[23]:
 - działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, występujące w okresie 24 godzin obserwacji od podania leku.

Badanie kliniczne o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] było randomizowane, podwójnie zamaskowane; porównywano w nim koncentrat inhibitora C1 esterazy z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Do badania zrandomizowano 125 pacjentów: 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 [14]. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano dla populacji ITT zdefiniowanej jako pacjenci zrandomizowani do badania, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (wyniki chorych analizowano w grupach zgodnych z ich przydziałem podczas randomizacji), a wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa podano dla populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (wyniki chorych analizowano w grupach zgodnych z zastosowanym leczeniem). Mediana okresu obserwacji w badaniu 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. Do oceny intensywności napadów obrzęku nie stosowano żadnej skali, a poprawa stanu pacjenta była definiowana przez niego samego [14].

Badanie kliniczne [22]-[23] było również randomizowane, podwójnie zamaskowane; porównywano w nim koncentrat inhibitora C1 esterazy z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Do badania zrandomizowano 36 pacjentów: 18 chorych przyjmowało koncentrat inhibitora C1 esterazy w dawce 25 j./kg masy ciała, a 18 pacjentów w grupie kontrolnej otrzymywało placebo. Ostatecznie 11 pacjentów przyjmowało koncentrat ludzkiego inhibitora C1 i 12 chorych otrzymywało placebo. Pozostali zrandomizowani pacjenci nie zgłosili się na leczenie (13 osób) lub musieli przyjąć lek zamiast placebo ze względu na stan zagrażający życiu (1 osoba). Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano dla populacji ITT zdefiniowanej jako pacjenci zrandomizowani do badania oraz dla populacji PPA zdefiniowanej jako pacjenci, którzy przyjęli lek. Populację bezpieczeństwa stanowili pacjenci, którzy przyjęli lek. Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 24 godziny w odniesieniu do 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, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 i 24 godziny po wlewie [22]-[23].

W publikacji Waytes et al. [23] opisano 2 randomizowane badania porównujące skuteczność koncentratu inhibitora C1 z placebo, przy czym badania, dotyczące profilaktycznego działania koncentratu inhibitora C1 esterazy, nie uwzględniono w niniejszej analizie, ponieważ nie odpowiadało ono jej założeniom. Do analizy włączono drugie badanie dotyczące leczenia ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym. Wyniki tego badania przedstawiono w 2 publikacjach: Waytes et al. [23] oraz Kunschak et al. [22].

Oprócz przedstawienia wyników efektywności klinicznej osobno dla każdego z badań, podjęto próbę przeprowadzenia meta-analizy wyników badań porównujących koncentrat inhibitora C1 esterazy z placebo: badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] oraz badanie [22]-[23] (charakterystyka badań: patrz Aneks). Jednak, ze względu na istotne różnice między badaniami dotyczące:

- analizowanych punktów końcowych lub ich definicji,
 - schematu dawkowania leku,
 - okresu obserwacji,
 - charakterystyki populacji (umiejscowienia obrzęków) (szczegóły patrz Aneks rozdz. 14.4.),
- nie jest możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników.

5.3.3.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy w porównaniu do placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym - porównanie bezpośrednie

5.3.3.1.1. Odsetek pacjentów, u których objawy ataku obrzęku uległy pogorszeniu w czasie 2-4 godzin od zastosowania terapii

W badaniu klinicznym o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] oceniano odsetek pacjentów, u których w ciągu od 2 do 4 godzin po zastosowaniu terapii nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia, oceniane jako pogorszenie przynajmniej jednego z objawów ataku obrzęku w porównaniu z oceną początkową [14].

Tabela 25. Liczba i odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia w grupie badanej leczonej koncentratem inhibitora C1 esterazy w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza ITT) [14], [16], [18], [19], [20], [21].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana Koncentrat inhibitora C1 esterazy n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo n/N (%)	RR [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia (populacja ITT)	10 j./kg	[14], [16]	2-4 godziny	8/39 (20,5%)	13/42 (31%)	0,66 [0,31; 1,39]	b.d.** 0,29*	-
	20 j./kg	[14], [16], [18], [19], [20], [21]		2/43 (4,7%)		0,15 [0,04; 0,54]	0,0014** 0,001***	4 [3; 10]

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

** wartości przepisano z publikacji referencyjnych (jednostronny test Fishera) [14], [16].

*** wartości przepisano z publikacji referencyjnych (jednostronny test Fishera) [18], [19], [20], [21].

b.d. – brak danych.

Koncentrat inhibitora C1 esterazy podawany w dawce 20 j./kg masy ciała w grupie badanej okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, zmniejszając ryzyko wystąpienia pogorszenia stanu zdrowia pacjenta o 85% po 2-4 godzinach obserwacji ($p=0,0014$); parametr NNT wyniósł 4 co oznacza, że podanie koncentratu inhibitora C1 esterazy 4 chorym zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi pogorszenie stanu zdrowia w analizowanym okresie obserwacji.

Koncentrat inhibitora C1 esterazy podawany w dawce 10 j./kg masy ciała w grupie badanej okazał się równie skuteczny ($p>0,05$) w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia pogorszenia stanu zdrowia pacjenta po 2-4 godzinach obserwacji ($p=0,29$).

5.3.3.1.2. Odsetek pacjentów, którym podano terapię ratunkową

W badaniu klinicznym o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] oceniano również odsetek pacjentów, którym podano terapię ratunkową, stosowaną w przypadku nie zmniejszenia lub niewystarczającego zmniejszenia nasilenia objawów obrzęku po 4 godzinach od podania pierwszej dawki leku lub placebo, zależnie od analizowanej grupy. Ocena nasilenia objawów dokonywana była przez pacjenta, w formie odpowiedzi na pytania badającego. Na terapię ratunkową składało się:

- podanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 20 j./kg masy ciała pacjentom, którym podano uprzednio placebo,
- podanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 10 j./kg masy ciała pacjentom, którym podano uprzednio koncentrat inhibitora C1 esterazy w dawce 10 j./kg masy ciała,
- placebo pacjentom, którym podano uprzednio koncentrat inhibitora C1 esterazy w dawce 20 j./kg masy ciała [14].

Tabela 26. Liczba i odsetek pacjentów, którym podano terapię ratunkową po 4 godzinach od pierwszego podania leku/placebo w grupie badanej leczonej koncentratem inhibitora C1 esterazy w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza ITT) [14], [16].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana Koncentrat inhibitora C1 esterazy n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo n/N (%)	RR [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Odsetek pacjentów, którym podano terapię ratunkową (populacja ITT)	10 j./kg	[14], [16]	4 godziny	13/39 (33,3%)	24/42 (57,1%)	0,58 [0,34; 0,96]	b.d.** 0,0181*	5 [3; 51]
	20 j./kg			8/43 (18,6%)		0,33 [0,16; 0,62]	b.d.** 0,0002*	3 [2; 6]

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

** wartości przepisano z publikacji referencyjnych [14], [16].

b.d. – brak danych.

Koncentrat inhibitora C1 esterazy podawany w grupie badanej okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, zmniejszając ryzyko konieczności podania terapii ratunkowej o:

- 42% po 4 godzinach obserwacji ($p=0,0181$) przy zastosowaniu dawki 10 j./kg masy ciała; parametr NNT wyniósł 5 co oznacza, że podanie koncentratu inhibitora C1 esterazy 5 chorym zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi konieczność podania terapii ratunkowej w analizowanym okresie obserwacji,
- 67% po 4 godzinach obserwacji ($p=0,0002$) przy zastosowaniu dawki 20 j./kg masy ciała; parametr NNT wyniósł 3 co oznacza, że podanie koncentratu inhibitora C1 esterazy 3 chorym zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi konieczność podania terapii ratunkowej w analizowanym okresie obserwacji.

5.3.3.1.3. Liczba epizodów wymiotów

W badaniu klinicznym o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] oceniano również średnią liczbę epizodów wymiotów w ciągu 4 godzin od zastosowania terapii [14].

Tabela 27. Średnia liczba epizodów wymiotów u pacjentów w grupie badanej leczonej koncentratem inhibitora C1 esterazy w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza ITT) [14], [16].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana	Grupa kontrolna	WMD [95% CI]**	Wartość p
				Koncentrat inhibitora C1 esterazy	Placebo		
				Średnia ± SD	Średnia ± SD		
Średnia liczba epizodów wymiotów (populacja ITT)	10 j./kg	[14], [16]	4 godziny	0,2 ± 0,77 (N=39)	0,8 ± 2,59 (N=42)	-0,6 [-1,45; 0,25]	b.d.* >0,05**
	20 j./kg			0,1 ± 0,41 (N=43)		-0,7 [-1,48; 0,08]	0,0329*

* wartość przepisano z publikacji referencyjnych (jednostronny test Wilcozona, dotyczy obliczeń dla dawki 20 j./kg, nie podano wartości p dla porównania dawki 10 j./kg z placebo,) [14], [16].

** wartości obliczone na podstawie dostępnych danych.

N – liczba pacjentów w grupie.

Koncentrat inhibitora C1 esterazy podawany w dawce 20 j./kg masy ciała w grupie badanej okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, zmniejszając średnią liczbę wymiotów, które wystąpiły w ciągu 4 godzin obserwacji (p=0,0329).

Koncentrat inhibitora C1 esterazy podawany w dawce 10 j./kg masy ciała w grupie badanej okazał się równie skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, w odniesieniu do średniej liczby wymiotów, które wystąpiły w ciągu 4 godzin obserwacji (p>0,05).

5.3.3.1.4. Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy

W badaniu klinicznym o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy stanu pacjenta oceniano w ciągu 24 godzin od zastosowania leczenia; nie użyto żadnej skali oceniającej intensywność ataków obrzęku, a poprawa stanu była subiektywnie oceniona przez pacjenta [14].

Tabela 28. Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w grupie badanej leczonej koncentratem inhibitora C1 esterazy w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza ITT) [14], [16], [18], [19], [20], [21].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana			Grupa kontrolna			WMD [95% CI]*	Wartość p
				Koncentrat inhibitora C1 esterazy			Placebo				
				N	Mediana [95% CI]**	Średnia ± SD**	N	Mediana [95% CI]**	Średnia ± SD**		
Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy [godziny] (populacja ITT)	10 j./kg	[14], [16]	24 godziny	39	1,17 [0,17; 24,00]	7,47 [±10,513]	42	1,50 [0,20; 24,00]	10,27 [±11,481]	-2,80 [-7,61; 2,01]	0,25* b.d.** 0,273***
	20 j./kg	[14], [16], [18], [19], [20], [21]		43	0,50 [0,17; 24,00]	3,89 [±8,202]		-6,38 [-10,61; -2,15]	0,0025** 0,003***		

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

** wartości przepisano z publikacji referencyjnych (jednostronny test Wilcozona dla par wiązanych) [14], [16],

*** wartości przepisano z publikacji referencyjnych (jednostronny test Wilcozona dla par wiązanych) [18], [19], [20], [21].

b.d. – brak danych.

Koncentrat inhibitora C1 esterazy podawany w dawce 20 j./kg masy ciała w grupie badanej okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, skracając czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy po 24 godzinach obserwacji ($p=0,0025$).

Koncentrat inhibitora C1 esterazy podawany w dawce 10 j./kg masy ciała w grupie badanej okazał się równie skuteczny ($p>0,05$) w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, w odniesieniu do czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy po 24 godzinach obserwacji ($p=0,25$).

5.3.3.1.5. Czas do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku

W badaniu klinicznym o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] czas do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku (w tym również bólu) oceniano w ciągu 24 godzin od zastosowania leczenia; nie użyto żadnej skali oceniającej intensywność ataków obrzęku, a poprawa stanu była subiektywnie oceniona przez pacjenta [14].

Tabela 29. Czas do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku (w tym również bólu) w grupie badanej leczonej koncentratem inhibitora C1 esterazy w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczyń naczynioruchowym (analiza ITT) [14], [16].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana Koncentrat inhibitora C1 esterazy			Grupa kontrolna Placebo			WMD [95% CI]*	Wartość p
				N	Mediana [95% CI]**	Średnia ± SD**	N	Mediana [95% CI]**	Średnia ± SD**		
Czas do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku [godziny] (populacja ITT)	10 j./kg	[14], [16]	24 godziny	39	20,00 [0,47; 1 486,17]	216,06 [±494,230]	42	7,79 [0,33; 1 486,17]	125,08 [±382,815]	90,98 [-100,77; 282,73]	b.d.** 0,36*
	20 j./kg			43	4,92 [0,47; 1 486,17]	81,84 [±314,347]				-43,24 [-192,00; 105,52]	0,0237**

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

** wartości przepisano z publikacji referencyjnych (jednostronny test Wilcozona dla par wiązanych) [14], [16].

b.d. – brak danych.

Koncentrat inhibitora C1 esterazy podawany w dawce 20 j./kg masy ciała w grupie badanej okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, skracając czas do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku po 24 godzinach obserwacji (p=0,0237).

Koncentrat inhibitora C1 esterazy podawany w dawce 10 j./kg masy ciała w grupie badanej okazał się równie skuteczny (p>0,05) w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, w odniesieniu do czasu do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku po 24 godzinach obserwacji (p=0,36).

5.3.3.1.6. Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku

W badaniu klinicznym [22]-[23] czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku mierzono od momentu zastosowania leczenia. Przedstawiono wyniki zarówno dla populacji PPA tj. zgodnej z protokołem badania, jak i dla populacji ITT tj. zgodnej z zamierzonym leczeniem [22].

Tabela 30. Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w grupie badanej leczonej koncentratem inhibitora C1 esterazy w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza ITT i PPA) [22].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana			Grupa kontrolna			WMD [95% CI]*	Wartość p	
				Koncentrat inhibitora C1 esterazy			Placebo					
				N	Mediana [rozstęp kwartylny]**	Średnia ± SD**	N	Mediana [rozstęp kwartylny]**	Średnia ± SD**			
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku [godziny]	ITT	25 j./kg	[22]	24 godziny***	18	6,17 [0,33; 15,35]	7,62 ± 7,08	18	15,35 [14,00; 22,83]	15,35 ± 8,31	-7,73 [-12,77; -2,69]	0,007**
	PPA				11	0,83 [0,17; 5,25]	2,70 ± 4,09	12	17,00 [2,42; 24,50]	15,35 ± 10,83	-12,65 [-19,47; -5,83]	0,0003*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

** wartości przepisano z publikacji referencyjnej (test U) [22].

*** pomiary wykonano tuż przed rozpoczęciem wlewu, 15 i 30 minut po wlewie, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 i 24 godziny po wlewie.

b.d. – brak danych.

Koncentrat inhibitora C1 esterazy podawany w dawce 25 j./kg masy ciała w grupie badanej okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, skracając czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku: w populacji ITT (p=0,007) oraz w populacji PPA (p=0,0003) w analizowanym okresie obserwacji.

5.3.3.1.6. Czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku

W badaniu klinicznym [22]-[23] czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku mierzono od momentu zastosowania leczenia. Przedstawiono wyniki zarówno dla populacji PPA tj. zgodnej z protokołem badania, jak i dla populacji ITT tj. zgodnej z zamierzonym leczeniem [22].

Tabela 31. Czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku w grupie badanej leczonej koncentratem inhibitora C1 esterazy w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza ITT i PPA) [22].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana Koncentrat inhibitora C1 esterazy			Grupa kontrolna Placebo			WMD [95% CI]*	Wartość p
				N	Mediana [rozstęp kwartylny]**	Średnia ± SD**	N	Mediana [rozstęp kwartylny]**	Średnia ± SD**		
Czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku [godziny]	ITT	[22]	24 godziny***	18	b.d.	23,98 ± 14,81	18	b.d.	34,58 ± 13,56	-10,60 [-19,88; -1,32]	0,09**
	PPA			11	14,08 [3,00; 29,08]	17,23 ± 15,63	12	26,00 [25,00; 50,83]	34,58 ± 17,68	-17,35 [-31,04; -3,66]	0,01*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

** wartości przepisano z publikacji referencyjnej (test U) [22].

*** pomiary wykonano tuż przed rozpoczęciem wlewu, 15 i 30 minut po wlewie, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 i 24 godziny po wlewie.

b.d. – brak danych.

Koncentrat inhibitora C1 esterazy podawany w dawce 25 j./kg masy ciała w grupie badanej okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, skracając czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku w populacji PPA ($p=0,01$) w analizowanym okresie obserwacji.

Koncentrat inhibitora C1 esterazy podawany w dawce 25 j./kg masy ciała w grupie badanej okazał się równie skuteczny ($p>0,05$) w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, w odniesieniu do czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku w populacji ITT ($p=0,09$) w analizowanym okresie obserwacji.

5.3.3.1.7. Odpowiedź na leczenie

W badaniu klinicznym [22]-[23] odpowiedź na leczenie mierzono liczbą ataków obrzęku, których objawy zaczęły się zmniejszać w ciągu 30 minut oraz w ciągu 240 minut od momentu zastosowania leczenia [23].

Tabela 32. Liczba i odsetek ataków obrzęku, które odpowiedziały na zastosowane leczenie w grupie badanej leczonej koncentratem inhibitora C1 esterazy w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza PPA) [23].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana Koncentrat inhibitora C1 esterazy a/A (%)***	Grupa kontrolna Placebo a/A (%)***	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Odpowiedź na leczenie (populacja PPA)	25 j./kg	[23]	30 minut	38/55 (69%) (N=11)	1/49 (2%) (N=11)	33,85 [6,40; 192,37]	0,0004	2 [2; 2]
			240 minut	52/55 (95%) (N=11)	6/49 (12%) (N=11)	7,72 [3,89; 16,52]	<0,00001	2 [2; 2]

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

** wartości przepisano z publikacji referencyjnej [23].

*** liczba ataków (a) obrzęku odpowiadających na zastosowane leczenie / liczba wszystkich ataków (A).

N – liczba pacjentów w poszczególnych grupach.

Koncentrat inhibitora C1 esterazy podawany w dawce 25 j./kg masy ciała w grupie badanej okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, zwiększając prawdopodobieństwo, że atak obrzęku odpowie na zastosowane leczenie (ulegnie redukcji), po:

- 30 minutach obserwacji ($p=0,0004$); parametr NNT wyniósł 2 co oznacza, że podanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w 2 przypadkach ataków obrzęku zamiast placebo spowoduje, że w przypadku jednego z nich wystąpi odpowiedź na leczenie w analizowanym okresie obserwacji,
- 240 minutach obserwacji ($p<0,00001$); parametr NNT wyniósł 2 co oznacza, że podanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w 2 przypadkach ataków obrzęku zamiast placebo spowoduje, że w przypadku jednego z nich wystąpi odpowiedź na leczenie w analizowanym okresie obserwacji.

5.3.3.1.8. Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku

W badaniu klinicznym [22]-[23] oceniano również czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku (we wszystkich lokalizacjach) od momentu zastosowania leczenia [23].

Tabela 33. Średni czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku w grupie badanej leczonej koncentratem inhibitora C1 esterazy w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza PPA) [23].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana Koncentrat inhibitora C1 esterazy Średnia ± SD [^]	Grupa kontrolna Placebo Średnia ± SD [^]	WMD [95% CI]*	Wartość p*
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku [minuty] (populacja PPA)	25 j./kg	[23]	24 godziny**	55 ± 53,07 (N=11; A=55)	563 ± 238,80 (N=11; A=49)	-508,0 [-652,56; -363,44]	<0,00001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

** pomiary wykonano tuż przed rozpoczęciem wlewu, 15 i 30 minut po wlewie, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 i 24 godziny po wlewie.

[^] w publikacji [23] podano błąd standardowy (SE), który przeliczono na odchylenie standardowe (SD), w celu obliczenia parametru WMD za pomocą wzoru: SE x \sqrt{N} .

A - liczba wszystkich ataków.

N - liczba pacjentów w poszczególnych grupach.

Koncentrat inhibitora C1 esterazy podawany w dawce 25 j./kg masy ciała w grupie badanej okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, skracając czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku ($p < 0,001$) w analizowanym okresie obserwacji.

5.3.3.1.9. Dodatkowe analizy

W badaniu klinicznym o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] analizowano również korelację pomiędzy głównym punktem końcowym – czasem do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku, a czasem do wystąpienia pierwszych objawów poprawy, nasilenia objawów, oceny nasilenia objawów w oparciu o zastosowane skale, 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 oceny nasilenia objawów w oparciu o zastosowane skale ($r=0,63$, $p<0,0001$). Powyższy wynik potwierdza, że czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku jest wiarygodnym punktem końcowym ocenianym w ramach skuteczności terapii za pomocą koncentratu inhibitora C1 esterazy [17].

5.3.3.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy w porównaniu do placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym - porównanie bezpośrednie

W badaniu klinicznym o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] analiza profilu bezpieczeństwa dotyczyła częstości występowania działań niepożądanych w okresie 9 dni od zastosowania leczenia (12 tygodni w przypadku poważnych działań niepożądanych). Ponadto, oceniano oznaki funkcji życiowych przed i do 24 godzin po podaniu leku oraz możliwość zakażenia wirusami typu HIV 1 i 2, wirusem zapalenia wątroby i ludzkim wirusem B19 przed i do 12 tygodni po zastosowaniu leczenia.

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

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

Tabela 34. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w grupie badanej leczonej koncentratem inhibitora C1 esterazy w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (populacja bezpieczeństwa) [14], [16], [21].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana Koncentrat inhibitora C1 esterazy n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Jakiegokolwiek działanie niepożądane	10 j./kg	[14]	4 godziny	10/39 (25,6%)	18/41 (43,9%)	RR=0,58 [0,31; 1,08]	0,09	-
	20 j./kg	[14], [21]		9/46 (19,6%)		RR=0,45 [0,22; 0,86]	0,02	5 [3; 21]
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	10 j./kg	[14]		8/39 (20,5%)	8/41 (19,5%)	RR=1,05 [0,45; 2,47]	0,91	-
	20 j./kg			5/46 (10,9%)		RR=0,56 [0,20; 1,50]	0,28	-
Poważne działania niepożądane	20 j./kg	[21]		0/46 (0%)	0/41 (0%)	-	-	-
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe				5/46 (10,9%)	13/41 (31,7%)	RR=0,34 [0,14; 0,84]	<0,05	5 [3; 27]
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania				2/46 (4,3%)	3/41 (7,3%)	RR=0,59 [0,12; 2,85]	>0,05	-
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanek przyległych				1/46 (2,2%)	4/41 (9,8%)	RR=0,22 [0,03; 1,41]	>0,05	-
Zaburzenia układu nerwowego				2/46 (4,3%)	2/41 (4,9%)	RR=0,89 [0,16; 4,90]	>0,05	-
Bóle głowy				10 j./kg	[14], [16]	1/39 (2,6%)	2/41 (4,9%)	RR=0,53 [0,07; 3,87]
	20 j./kg	0/46 (0%)	Peto OR=0,12 [0,01; 1,91]	0,22		-		

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana Koncentrat inhibitora C1 esterazy n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*		
Bóle brzucha	10 j./kg			1/39 (2,6%)	3/41 (7,3%)	RR=0,35 [0,05; 2,34]	0,39	-		
	20 j./kg			2/46 (4,3%)		RR=0,59 [0,12; 2,85]	0,59	-		
Nudności	10 j./kg			1/39 (2,6%)	5/41 (12,2%)	RR=0,21 [0,03; 1,28]	0,13	-		
	20 j./kg			3/46 (6,5%)		RR=0,53 [0,15; 1,91]	0,39	-		
Skurcze mięśni	10 j./kg			4/39 (10,3%)	2/41 (4,9%)	RR=2,10 [0,48; 9,47]	0,40	-		
	20 j./kg			1/46 (2,2%)		RR=0,45 [0,06; 3,30]	0,56	-		
Ból	10 j./kg			4/39 (10,3%)	1/41 (2,4%)	RR=4,21 [0,49; 35,99]	0,19	-		
	20 j./kg			1/46 (2,2%)		RR=0,89 [0,09; 8,39]	0,94	-		
Biegunka	10 j./kg			1/39 (2,6%)	4/41 (9,8%)	RR=0,26 [0,04; 1,66]	0,23	-		
	20 j./kg			0/46 (0%)		Peto OR=0,11 [0,02; 0,82]	0,04	-		
Wymioty	10 j./kg			1/39 (2,6%)	3/41 (7,3%)	RR=0,35 [0,06; 1,41]	0,39	-		
	20 j./kg			1/46 (2,2%)		RR=0,30 [0,04; 1,99]	0,31	-		
Bóle pleców	10 j./kg			[14]		0/39 (0%)	1/41 (2,4%)	Peto OR=0,14 [0,003; 7,17]	0,51	-

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana Koncentrat inhibitora C1 esterazy n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
	20 j./kg			0/46 (0%)		Peto OR=0,12 [0,002; 6,08]	0,47	-
Zaburzenia smaku	10 j./kg	[14], [16]		1/39 (2,6%)	0/41 (0%)	Peto OR= 7,77 [0,15; 392,46]	0,49	-
	20 j./kg		2/46 (4,3%)	Peto OR=6,77 [0,42; 110,63]		0,28	-	
Obrzęk	10 j./kg			1/39 (2,6%)	0/41 (0%)	Peto OR= 7,77 [0,15; 392,46]	0,49	-
			1/46 (2,2%)	Peto OR=6,63 [0,13; 336,20]		0,53	-	
Wzdęcia	10 j./kg	[14]		1/39 (2,6%)	0/41 (0%)	Peto OR=7,77 [0,15; 392,46]	0,49	-
	20 j./kg		0/46 (0%)	-		-	-	
Obrzęk twarzy	10 j./kg	[14], [16]		1/39 (2,6%)	1/41 (2,4%)	RR=1,05 [0,11; 9,86]	0,97	-
	20 j./kg		0/46 (0%)	Peto OR=0,12 [0,002; 6,08]		0,47	-	
Obrzęk ust	10 j./kg			1/39 (2,6%)	1/41 (2,4%)	RR=1,05 [0,11; 9,86]	0,97	-
	20 j./kg		0/46 (0%)	Peto OR=0,12 [0,002; 6,08]		0,47	-	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Koncentrat inhibitora C1 esterazy podawany w dawce 20 j./kg masy ciała w grupie badanej okazał się istotnie statystycznie bardziej bezpieczny, w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, zmniejszając ryzyko wystąpienia:

- **jakiegokolwiek działania niepożądanego** o 55% po 4 godzinach obserwacji ($p=0,02$); parametr NNT wyniósł 5 co oznacza, że podanie koncentratu inhibitora C1 esterazy 5 chorym zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi jakiegokolwiek działanie niepożądane w analizowanym okresie obserwacji [14], [21],
- **zaburzeń żołądkowo-jelitowych** o 66% po 4 godzinach obserwacji ($p<0,05$); parametr NNT wyniósł 5 co oznacza, że podanie koncentratu inhibitora C1 esterazy 5 chorym zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpią zaburzenia żołądkowo-jelitowe w analizowanym okresie obserwacji [21].

Koncentrat inhibitora C1 esterazy podawany w dawce 10 j./kg masy ciała w grupie badanej okazał się równie bezpieczny ($p>0,05$) w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- jakiegokolwiek działania niepożądanego [14],
 - działania niepożądanego związanego z zastosowanym leczeniem [14],
 - bólu głowy [14], [16],
 - bólu brzucha [14], [16],
 - nudności [14], [16],
 - skurczów mięśni [14], [16],
 - bólu [14], [16],
 - biegunki [14], [16],
 - wymiotów [14], [16],
 - bólu pleców [14],
 - zaburzeń smaku [14], [16],
 - obrzęków [14], [16],
 - wzdęć [14],
 - obrzęków twarzy [14], [16],
 - obrzęków ust [14], [16],
- po 4 godzinach obserwacji.

Koncentrat inhibitora C1 esterazy podawany w dawce 20 j./kg masy ciała w grupie badanej okazał się równie bezpieczny ($p>0,05$) w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- działania niepożądanego związanego z zastosowanym leczeniem [14],
- zaburzeń ogólnych i w miejscu podania [21],

- zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i tkanek przyległych [21],
- zaburzeń układu nerwowego [21],
- bólu głowy [14], [16],
- bólu brzucha [14], [16],
- nudności [14], [16],
- skurczów mięśni [14], [16],
- bólu [14], [16],
- biegunki [14], [16],
- wymiotów [14], [16],
- bólu pleców [14],
- zaburzeń smaku [14], [16],
- obrzęków [14], [16],
- obrzęków twarzy [14], [16],
- obrzęków ust [14], [16],

po 4 godzinach obserwacji.

Nie zanotowano wystąpienia wzdęć zarówno w grupie badanej leczonej koncentratem inhibitora C1 esterazy w dawce 20 j./kg masy ciała, jak i w grupie kontrolnej otrzymującej placebo po 4 godzinach obserwacji [14].

W żadnej z analizowanych grup nie zaobserwowano wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem, zgonów ani rezygnacji z udziału w badaniu [14], [18], [19], [20], [21].

W badaniu [22]-[23] nie przeprowadzono szczegółowej oceny częstości występowania działań niepożądanych. Ze względu na stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy pozyskiwanego z osocza krwi dawców, wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu przebadano pod kątem wystąpienia potencjalnych zakażeń przenoszonych z krwią. **Nie wykryto jednak żadnych zakażeń wirusami po podaniu pacjentom koncentratu inhibitora C1 esterazy [22].**

W żadnej z grup nie odnotowano poważnych działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z leczenia, ani zgonów w wyniku zastosowanego leczenia [22].

W publikacji Waytes et al. [23] nie podano szczegółowej analizy profilu bezpieczeństwa. Określono jedynie, iż nie odnotowano poważnych lub krótkotrwałych działań niepożądanych, a także nie stwierdzono przypadków transmisji wirusów.

Tabela 35. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane w grupie badanej leczonej koncentratem inhibitora C1 esterazy w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (populacja bezpieczeństwa) [22].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Okres obserwacji	Grupa badana Koncentrat inhibitora C1 esterazy n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo n/N (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Jakiegokolwiek działania niepożądane	25 j./kg m.c.	[22]	24 godziny	4/11 (36,4%*)	1/12 (8,3%*)	4,36 [0,79; 27,01]	>0,05	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Koncentrat inhibitora C1 esterazy podawany w dawce 25 j./kg masy ciała w grupie badanej okazał się równie bezpieczny ($p > 0,05$) w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- jakiegokolwiek działania niepożądanego po 24 godzinach obserwacji [22].

W grupie przyjmującej koncentrat inhibitora C1 esterazy u pojedynczych pacjentów odnotowano: dreszcze przed i po infuzji (1 pacjent), nieprzyjemny posmak i nudności (1 pacjent), duszności (1 pacjent), zawroty i bóle głowy (1 pacjent). W grupie pacjentów przyjmującej placebo odnotowano zawroty głowy (1 pacjent) [22].

5.3.3.3. Podsumowanie analizy klinicznej stosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy w porównaniu do placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym

Analizę porównującą efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 10 j./kg masy ciała lub 20 j./kg masy ciała względem placebo stosowanych w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym przeprowadzono w oparciu o randomizowane badanie kliniczne o akronimie I.M.P.A.C.T.1. [14]-[21] oraz w oparciu o randomizowane badanie kliniczne [22]-[23], w którym koncentrat inhibitora C1 esterazy podawano w dawce 25 j./kg masy ciała względem placebo. Ze względu na znaczące różnice między badaniami nie przeprowadzono meta-analizy ich wyników (patrz Aneks rozdz. 14.4.). Warto podkreślić, że zarejestrowaną dawką koncentratu inhibitora C1 esterazy stosowanego w analizowanym wskazaniu jest dawka 20 j./kg masy ciała [258].

Skuteczność kliniczna

Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano, że **stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 10 j./kg masy ciała jest istotnie statystycznie bardziej skuteczne ($p<0,05$) od podania placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym**, w zakresie:

- **konieczności podania terapii ratunkowej** - redukcja ryzyka jej wystąpienia o 42% po 4 godzinach obserwacji ($p=0,0181$) [14], [16].

Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano, że **stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 20 j./kg masy ciała jest istotnie statystycznie bardziej skuteczne ($p<0,05$) od podania placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym**, w zakresie takich punktów końcowych jak [14], [16]:

- **pogorszenie stanu zdrowia pacjenta** – redukcja ryzyka jego wystąpienia o 85% po 2-4 godzinach obserwacji ($p=0,0014$),
- **konieczność podania terapii ratunkowej** - redukcja ryzyka jej wystąpienia o 67% po 4 godzinach obserwacji ($p=0,0002$),
- **wystąpienie epizodów wymiotów** – redukcja ryzyka ich wystąpienia po 4 godzinach obserwacji ($p=0,0329$) [14],
- **mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy stanu pacjenta** – skrócenie czasu w ocenie pacjenta po 24 godzinach obserwacji ($p=0,0025$),
- **mediana czasu do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku** – skrócenie czasu w ocenie pacjenta po 24 godzinach obserwacji ($p=0,0237$).

Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano, że **stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 25 j./kg masy ciała jest istotnie statystycznie bardziej skuteczne ($p < 0,05$) od podania placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczyń naczynioruchowym**, w zakresie takich punktów końcowych jak:

- **mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku** - skrócenie czasu po 24 godzinach obserwacji ($p=0,007$ analiza ITT, $p=0,0003$ analiza PPA) [22],
- **mediana czasu do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku** - skrócenie czasu po 24 godzinach obserwacji ($p=0,01$ analiza PPA) [22],
- **odpowiedź na leczenie** – wzrost prawdopodobieństwa jej wystąpienia po 30 minutach obserwacji ($p=0,0004$) i po 240 minutach obserwacji ($p < 0,00001$) [23],
- **średni czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku** - skrócenie czasu po 24 godzinach obserwacji ($p < 0,00001$ analiza PPA) [23].

Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano, że **stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 10 j./kg masy ciała jest równie skuteczne ($p > 0,05$) co podanie placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczyń naczynioruchowym**, w zakresie takich punktów końcowych jak [14], [16]:

- **pogorszenie stanu zdrowia pacjenta** po 2-4 godzinach obserwacji ($p=0,29$),
- **mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy stanu pacjenta** w ocenie pacjenta po 24 godzinach obserwacji ($p=0,25$),
- **mediana czasu do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku** w ocenie pacjenta po 24 godzinach obserwacji ($p=0,36$),
- **wystąpienie epizodów wymiotów** – po 4 godzinach obserwacji ($p > 0,05$).

Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano, że **stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 25 j./kg masy ciała jest równie skuteczne ($p > 0,05$) co podanie placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczyń naczynioruchowym**, w zakresie:

- **mediany czasu do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku** po 24 godzinach obserwacji ($p=0,09$ analiza ITT) [22].

Profil bezpieczeństwa

Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano, że **stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 20 j./kg masy ciała jest istotnie statystycznie bardziej bezpieczne ($p < 0,05$) od podania placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczyń naczynioruchowym**, zmniejszając ryzyko wystąpienia:

- **jakiegokolwiek działania niepożądanego** o 55% po 4 godzinach obserwacji ($p=0,02$) [14],

- **zaburzeń żołądkowo-jelitowych** o 66% po 4 godzinach obserwacji ($p < 0,05$) [21].

Przeprowadzone analizy wykazały, że **stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy jest równie bezpieczne ($p > 0,05$) co podanie placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym**, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- **koncentrat inhibitora C1 esterazy w dawce 10 j./kg masy ciała vs placebo** – jakiegokolwiek działania niepożądanego, działania niepożądanego związanego z zastosowanym leczeniem, wzdęć, bólu pleców [14]; bólu głowy, bólu brzucha, nudności, skurczów mięśni, bólu, biegunki, wymiotów, zaburzeń smaku, obrzęków, obrzęków twarzy, obrzęków ust [14], [16],
- **koncentrat inhibitora C1 esterazy w dawce 20 j./kg masy ciała vs placebo** – działania niepożądanego związanego z zastosowanym leczeniem, bólu pleców [14]; zaburzeń ogólnych i w miejscu podania, zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i tkanek przyległych, zaburzeń układu nerwowego [21]; bólu głowy, bólu brzucha, nudności, skurczów mięśni, bólu, biegunki, wymiotów, zaburzeń smaku, obrzęków, obrzęków twarzy, obrzęków ust [14], [16],

po 4 godzinach obserwacji.

Nie zanotowano wystąpienia wzdęć zarówno w grupie badanej leczonej koncentratem inhibitora C1 esterazy w dawce 20 j./kg masy ciała, jak i w grupie kontrolnej otrzymującej placebo po 4 godzinach obserwacji [14].

W żadnej z analizowanych grup nie zaobserwowano wystąpienia poważnych działań niepożądanych, zgonów ani rezygnacji z udziału z badaniu [14], [21], [22].

W badaniu [22]-[23] nie przeprowadzono szczegółowej oceny częstości występowania działań niepożądanych. Nie wykryto jednak żadnych zakażeń wirusami po podaniu pacjentom koncentratu inhibitora C1 esterazy. W grupie przyjmującej koncentrat inhibitora C1 esterazy w dawce 25 j./kg masy ciała u pojedynczych pacjentów odnotowano: dreszcze przed i po infuzji (1 pacjent), nieprzyjemny posmak i nudności (1 pacjent), duszności (1 pacjent), zawroty i bóle głowy (1 pacjent). W grupie pacjentów przyjmującej placebo odnotowano zawroty głowy (1 pacjent).

5.4. Analiza kliniczna stosowania konestatu alfa w porównaniu do ikatybantu i koncentratu inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym – meta-analiza sieciowa

Próba przeprowadzenia meta-analizy sieciowej (ang. *Mixed Treatment Comparison*; MTC), porównującej konestat alfa z ikatybantem oraz z koncentratem inhibitora C1 esterazy nie powiodła się w związku z różnicami występującymi między badaniami, dotyczącymi głównie: analizowanych punktów końcowych lub ich definicji, okresu obserwacji, charakterystyki populacji pacjentów (nasilenia ataku obrzęku, umiejscowienia obrzęku, stopnia zaawansowania choroby, wieku, czasu podania leku od wystąpienia pierwszych objawów ataku), analizowanej populacji (populacja ITT, mITT lub PPA), oceny wiarygodności badań w skali *Jadad*, stanu opublikowania wyników. Porównanie takie byłoby obciążone dużym ryzykiem 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 meta-analizy sieciowej 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.

6. Badania o niższej wiarygodności

6.1. Wstęp

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 5 badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym. Odnaleziono:

- 3 badania bez grupy kontrolnej [24], [25], [26]-[26a],
- 2 badania opisowe [27]-[28], [29].

Odnaleziono również kontynuacje (fazy otwarte) badań klinicznych, włączonych do niniejszej analizy, o akronimach:

- FAST-1 [5]-[10] porównujące ikatybant z placebo, wyniki fazy otwartej opisano jedynie w doniesieniu konferencyjnym [10],
- FAST-3 [11]-[13] porównujące ikatybant z placebo, wyniki fazy otwartej opisano w referencji [11],
- I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] porównujące koncentrat inhibitora C1 esterazy z placebo, wyniki fazy otwartej o akronimie I.M.P.A.C.T.2 opisano w referencjach [30]-[33] i w opracowaniu zbiorczym [21],

w analizowanym wskazaniu.

Zestawienie badań o niższej wiarygodności (ich charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski) znajduje się w Aneksie niniejszej analizy.

6.2. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

Konestat alfa

Skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa konestatu alfa, stosowanego w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym, potwierdziły wyniki badań o niższej wiarygodności [24]-[33]. Dwa otwarte badania kliniczne [25] i [26]-[26a], będące kontynuacjami 2 randomizowanych badań klinicznych o akronimach: C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] włączonych do niniejszego opracowania, wykazały, że podczas kolejnych ataków obrzęku stosowanie konestatu alfa skraca czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku oraz czas do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku, ponadto liczba niepowodzeń leczenia jest niewielka (do 10% pacjentów). W zakresie profilu bezpieczeństwa ciężkie, poważne lub związane z zastosowanym leczeniem działania niepożądane były rzadko zgłaszane. Dodatkowo, nie odnotowano żadnych działań 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, nie wykryto również obecności przeciwciał neutralizujących. Nie stwierdzono również zależności między obecnością przeciwciał skierowanych przeciw inhibitorowi C1 esterazy i skutecznością konestatu alfa. **Podsumowując, wyniki otwartych faz badań klinicznych są zgodne z wynikami otrzymanymi w randomizowanych badaniach klinicznych i stanowią potwierdzenie efektywności klinicznej wielokrotnego podawania konestatu alfa w leczeniu kolejnych napadów obrzęku naczynioruchowego.**

Wyniki badania bez grupy kontrolnej Choi et al. 2007 [24] są spójne z wcześniej omówionymi wynikami badań [25] i [26]-[26a]. Konestat alfa skracał czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku oraz czas do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku (do około 12 godzin), a odpowiedź na leczenie stwierdzono u 80% chorych w ciągu pierwszych 2 godzin od podania leku. Ponadto, **konestat alfa okazał się bezpieczny również u 4 pacjentów, którzy przyjęli dawkę dwukrotnie** (nie zaobserwowano różnic w uzyskanych parametrach między 1 a 2 dawką).

W ramach badania opisowego typu pretest/posttest [27]-[28] oceniano ryzyko wykrycia przeciwciał skierowanych przeciw osoczowemu i rekombinowanemu inhibitorowi C1 esterazy oraz przeciwciał skierowanych przeciw antygenom królików. Jednak, częstość występowania analizowanych przeciwciał była podobna przed leczeniem, jak i po leczeniu. Przeciwciała skierowane przeciw antygenom królików wykryte w nielicznych próbkach nie wywoływały klinicznie istotnych działań niepożądanych. Zatem, **stosowanie konestatu alfa jest bezpieczne również w odniesieniu do reakcji ze strony układu odpornościowego w odpowiedzi na produkt białkowy, dodatkowo pochodzący z organizmu obcego gatunkowo** (transgenicznych królików).

W ramach badań o niższej wiarygodności przedstawiono też opis 2 przypadków pacjentów leczonych z powodu wystąpienia ostrych ataków obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym konestatem alfa w ramach codziennej praktyki klinicznej (populacja polska). Także te dane potwierdzają skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania preparatu w analizowanym wskazaniu [29].

Ikatybant

Dwa otwarte badania kliniczne [10] i [11], będące kontynuacjami 2 randomizowanych badań klinicznych o akronimach: FAST-1 [5]-[10] i FAST-3 [11]-[13] włączonych do niniejszego opracowania, potwierdziły, że podczas kolejnych ataków obrzęku stosowanie ikatybantu skraca czas do wystąpienia poprawy oraz czas do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku, ponadto odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie wyniósł 73-91%. Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem; przejściowe reakcje w miejscu podania wystąpiły u większości pacjentów, jednak żaden z nich nie zrezygnował z udziału w badaniu. **Podsumowując, wyniki**

otwartych faz badań klinicznych są zgodne z wynikami otrzymanymi w randomizowanych badaniach klinicznych i stanowią potwierdzenie efektywności klinicznej wielokrotnego podawania ikatybantu w leczeniu kolejnych napadów obrzęku naczynioruchowego w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym.

Koncentrat inhibitora C1 esterazy

Otwarte badanie kliniczne o akronimie I.M.P.A.C.T.2 [21], [30]-[33], będące kontynuacją randomizowanego badania klinicznego o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] włączonego do niniejszego opracowania wykazało, że podczas kolejnych ostrych ataków obrzęku stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy skraca czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku, czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku we wszystkich lokalizacjach, a konieczność zastosowania dodatkowych dawek leku była rzadka. Poważne działania niepożądane, działania niepożądane związane z leczeniem oraz rezygnacje z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych były również rzadkie. **Zatem, wyniki fazy otwartej badania są zgodne z wynikami otrzymanymi w randomizowanych badaniach klinicznych [14]-[21] oraz [22]-[23] i stanowią potwierdzenie skuteczności wielokrotnego podawania koncentratu inhibitora C1 esterazy w leczeniu kolejnych napadów obrzęku naczynioruchowego w różnych lokalizacjach, w tym również najgroźniejszych obrzęków krtaniowych. Ponadto, terapia okazała się bezpieczna i dobrze tolerowana przez pacjentów, również w długim okresie leczenia.**

Podsumowując, wyniki badań klinicznych o niższej wiarygodności są zgodne z wynikami otrzymanymi w randomizowanych badaniach klinicznych i stanowią potwierdzenie efektywności klinicznej wielokrotnego podawania konestatu alfa (jak również jego komparatorów - technologii opcjonalnych: ikatybantu i koncentratu inhibitora C1 esterazy) w leczeniu kolejnych, ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym. Jednocześnie wyniki potwierdzają dobrą tolerancję i profil bezpieczeństwa konestatu alfa (oraz jego komparatorów - technologii opcjonalnych), również w długim okresie leczenia, co istotne, nie wywoływał on nieprzewidywanych działań niepożądanych.

7. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

W celu uzupełnienia oceny bezpieczeństwa stosowania konestatu alfa, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych.

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa konestatu alfa, w niniejszym opracowaniu przedstawiono dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

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

7.1. Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz raportów o działaniach niepożądanych

7.1.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ruconest[®] (konestat alfa) [37]

W Charakterystyce Produktu Leczniczego **zestawiono działania niepożądane oparte na 300 podaniach 83 zdrowym osobom lub pacjentom bezobjawowym oraz 217 podaniach 119 pacjentom podczas ataku obrzęku**. Wymieniono wszystkie działania niepożądane, które obserwowano w okresie 7 dni od podania produktu leczniczego Ruconest[®] w sześciu badaniach dotyczących oceny leczenia. **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 możliwych działań niepożądanych określono, stosując następującą konwencję:

- bardzo często ($\geq 1/10$ pacjentów),
- często ($\geq 1/100$ i $\leq 1/10$ pacjentów),
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ i $\leq 1/100$ pacjentów),
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ i $\leq 1/1\ 000$ pacjentów),
- bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$ pacjentów),
- nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 36. Możliwe działania niepożądane według Charakterystyki Produktu Leczniczego Ruconest® (konestat alfa) [37].

Rodzaj działania niepożądanego	Działania niepożądane	
	Często	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy, zaburzenia czucia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	Podrażnienie gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	-	Biegunka, nudności, dyskomfort w jamie brzusznej, zaburzenia czucia w obrębie jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Pokrzywka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	Obrzęk

Przeciwwskazania:

- znane lub podejrzewane uczulenie na króliki,
- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji lekowych.

W literaturze naukowej opisano interakcje pomiędzy aktywatorem plazminogenu tkankowego i produktami leczniczymi zawierającymi C1INH. **Nie należy jednocześnie stosować produktu leczniczego Ruconest® i aktywatora plazminogenu tkankowego.**

7.1.2. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) [38]

Najczęstsze działanie niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Ruconest® (obserwowane u 1 do 10 na 100 pacjentów) to ból głowy. Preparatu Ruconest® nie należy podawać osobom, u których może występować nadwrażliwość (alergia) na konestat alfa lub którykolwiek składnik preparatu. Leku nie należy podawać pacjentom z rozpoznanym lub podejrzewanym uczuleniem na antygeny królika.

7.1.3. Raporty o działaniach niepożądanych FDA, Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, Thompson Micromedex®

Na stronach internetowych FDA (www.fda.gov), URPL (www.urpl.gov.pl), Health Canada (www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php), Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb (www.lareb.nl) oraz Thompson

Micromedex[®] (www.micromedex.com) nie odnaleziono informacji o zakresie działań niepożądanych związanych z podaniem produktu leczniczego Ruconest[®] (konestat alfa).

7.2. Inne źródła danych

7.2.1. Badania o niższej wiarygodności dotyczące profilu bezpieczeństwa

Badanie o akronimie 1101 [39]-[40] było badaniem I fazy, którego celem było określenie bezpieczeństwa stosowania rekombinowanego inhibitora C1 esterazy, izolowanego z mleka transgenicznych królików, u 12 pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, ale bezobjawowych. Badano dawki w zakresie: 6,25 j./kg, 12,5 j./kg, 25 j./kg, 50 j./kg i 100 j./kg masy ciała. Zgłoszone działania niepożądane były łagodne lub umiarkowane w nasileniu, z wyjątkiem jednego ostrego ataku obrzęku, nie uznano ich jednak za związane z zastosowanym leczeniem. Nie stwierdzono również klinicznie istotnego wzrostu przeciwciał skierowanych przeciw inhibitorowi C1 esterazy ani przeciw antygenom mleka królików. U żadnego pacjenta nie wykryto również przeciwciał neutralizujących aktywność inhibitora C1 esterazy. Funkcje życiowe, wyniki badań EKG oraz rutynowo wykonywanych badań laboratoryjnych były w normie. **Podsumowując, rekombinowany inhibitor C1 esterazy był dobrze tolerowany przez pacjentów i miał korzystny profil bezpieczeństwa.**

Powyższe wyniki i wnioski z badania I fazy potwierdziły wyniki badań klinicznych II fazy o akronimach: 1202 i 1203 [40]-[43], prowadzone już z udziałem pacjentów z chorobą objawową. Uczestniczyło w nich 14 chorych, u których leczono w sumie 21 ataków obrzęku za pomocą rekombinowanego inhibitora C1 esterazy w dawce 100 j./kg masy ciała. W ich przypadku **rekombinowany inhibitor C1 esterazy również był dobrze tolerowany i bezpieczny.** Nie raportowano klinicznie istotnych działań niepożądanych, zmian w funkcjach życiowych, wynikach badań laboratoryjnych oraz odpowiedzi odpornościowej skierowanej przeciw inhibitorowi C1 esterazy i białkom mleka królików.

7.3. Podsumowanie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa potwierdziła, że stosowanie konestatu alfa jest bezpieczne dla pacjentów, którzy go otrzymują. Analiza objęła wyniki uzyskane w 6 badaniach klinicznych (nie podano jakich), w których zestawiono działania niepożądane oparte na 300 podaniach 83 zdrowym osobom lub pacjentom bezobjawowym oraz 217 podaniach 119 pacjentom podczas ataku obrzęku [37].

Najczęstsze działanie niepożądane związane ze stosowaniem konestatu alfa (obserwowane u 1 do 10 na 100 pacjentów) **to ból głowy**. Niezbyt często obserwowano również: inne zaburzenia układu nerwowego (zawroty głowy, zaburzenia czucia), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania [37], [38].

Działania niepożądane miały zwykle nasilenie łagodne do umiarkowanego. Częstość występowania działań niepożądanych była podobna we wszystkich grupach dawkowania i nie wzrastała po podaniu wielokrotnym [37], [39]-[40].

W badaniach nie raportowano klinicznie istotnych działań niepożądanych, zmian w funkcjach życiowych, wynikach badań laboratoryjnych oraz odpowiedzi odpornościowej skierowanej przeciw inhibitorowi C1 esterazy i białkom mleka królików [39]-[43].

Produktu leczniczego Ruconest® nie należy podawać osobom, u których może występować nadwrażliwość (alergia) na konestat alfa lub którykolwiek składnik preparatu oraz pacjentom z rozpoznaniem lub podejrzeniem uczulenia na antygeny królików. Nie zaleca się również stosowania konestatu alfa w okresie ciąży i karmienia piersią, ponieważ brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa w tej subpopulacji chorych [37], [38].

W literaturze naukowej opisano interakcje pomiędzy aktywatorem plazminogenu tkankowego i produktami leczniczymi zawierającymi C1INH. Z tego względu **nie należy jednocześnie stosować konestatu alfa i aktywatora plazminogenu tkankowego** [37].

W dodatkowych bazach danych (FDA, URPL, *Health Canada*, *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz *Thompson Micromedex®*) nie odnaleziono informacji na temat występowania działań niepożądanych po podaniu konestatu alfa.

8. Opracowania wtórne (badania wtórne)

8.1. Wstęp

W wyniku przeglądu medycznych baz danych, odnaleziono i omówiono ogółem 20 opracowań wtórnych (badań wtórnych). Uwzględniono 15 opracowań wtórnych (badań wtórnych), które dotyczą skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym. Opracowania wtórne (badania wtórne), do których nie udało się dotrzeć, opisano w oparciu o abstrakty. Jeśli abstrakty również były niedostępne – opracowania wykluczono z analizy. W ramach niniejszego opracowania zostały omówione tylko opracowania wtórne (badania wtórne) będące: przeglądami systematycznymi [45], [46], [49], [50]-[51], [52], [53], [54], [55], [62], [63], [64], raportami HTA [47], [48] lub analizami zbiorczymi [44], [61].

Włączono również 5 analiz zbiorczych [56], [57], [58], [59], [60], dotyczących zastosowania ikatybantu w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym; dotyczyły one 2 randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie o akronimach: FAST-1 [5]-[10] i FAST-3 [11]-[13] oraz badania o akronimie FAST-2 [6], które wykluczono z analizy, ponieważ uwzględniono w nim inny komparator (technologię opcjonalną - kwas traneksamowy).

Zestawienie opracowań wtórnych - badań wtórnych (ich charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski) znajduje się w Aneksie niniejszego opracowania.

8.2. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań wtórnych (badań wtórnych)

Autorzy niniejszej analizy, podobnie jak autorzy opracowań wtórnych (badań wtórnych) [44]-[64] nie odnaleźli badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano zastosowanie konestatu alfa z innymi aktywnymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi) w ramach leczenia ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym.

W ramach niniejszego opracowania odnaleziono wszystkie badania uwzględnione w opracowaniach wtórnych (badaniach wtórnych) [44]-[64], dotyczące porównań konestatu alfa oraz omawianych komparatorów (technologii opcjonalnych: ikatybant, koncentrat inhibitora C1 esterazy) **względem placebo**. Wszystkie odnalezione badania włączono do niniejszego przeglądu systematycznego, jako badania potencjalnie przydatne do analizy klinicznej. Spośród nich z dużą

starannością wyekstrahowano te, które zapewniały największą możliwą homogeniczność analizowanych populacji pacjentów oraz metod badawczych.

Wyniki opracowań wtórnych (badań wtórnych) wskazują na skuteczność leczenia za pomocą konestatu alfa ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym. Zastosowanie leku w dawkach 50 j./kg lub 100 j./kg masy ciała istotnie skraca czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku, jak również do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku, zarówno w przypadku pojedynczych badań [46], [48], [55], jak i ich zagregowanych wyników [44]. Niepowodzenie leczenia obserwowano jedynie u nielicznych pacjentów (10%-19% pacjentów zależnie od dawki: 50 j./kg, 100 j./kg, 2 100 jednostek niezależnie od masy ciała) [46]. Ponadto, **skuteczność konestatu alfa obserwowano we wszystkich typach ataków obrzęku** [44]. Zalecaną dawką leku w codziennej praktyce klinicznej jest 50 j./kg masy ciała [46]. **W zakresie profilu bezpieczeństwa nie odnotowano poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ani rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych** [44], [48]. Nie wykazano również większej liczby działań niepożądanych związanej z podawaniem większej dawki [46]. Zatem, stosowanie konestatu alfa może poprawić jakość życia osób chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, a dodatkowo wyeliminować ryzyko transmisji wirusów istniejące w przypadku stosowania inhibitora C1 esterazy pochodzącego z osocza [47].

Wyniki badań faz otwartych potwierdziły wyniki badań randomizowanych [47], [61]. Wszystkie analizowane dawki konestatu alfa (w zakresie 30-100 j./kg masy ciała) okazały się skuteczne, jednak są dane wskazujące, że dawka 30 j./kg masy ciała może być mniej efektywna. Warto podkreślić, że **nie stwierdzono mniejszej skuteczności konestatu alfa przy kolejnych atakach obrzęku**. W fazach otwartych badań nie odnotowano również żadnych istotnych klinicznie działań niepożądanych [61].

W międzynarodowych wytycznych dotyczących postępowania u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym w terapii ostrych ataków obrzęku zalecane jest stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 20 j./kg masy ciała lub ikatybantu w dawce 30 mg [50]-[51]. Konestat alfa dotychczas nie jest uwzględniany w wytycznych, ponieważ jest to lek nowy, dopiero niedawno zarejestrowany, a w trakcie powstawania wytycznych był jeszcze na etapie badań klinicznych [50]-[51].

Badania wykazały, że **zastosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego jest również skuteczne**, ponieważ poprawa stanu zdrowia pacjentów następuje w ciągu 30-60 minut, a działania niepożądane związane

ze stosowaniem leku są porównywalne z placebo. Ponadto, **wbrew obawom nie wykazano, żeby w ciągu 20 lat stosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy doszło do zakażenia wirusowego leczonych pacjentów**. Preparat zalecany jest w terapii doraźnej ostrych napadów obrzęku, jak również w profilaktyce zarówno krótkoterminowej, jak i długoterminowej dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego oraz w subpopulacjach kobiet w ciąży lub karmiących [45], [49], [50]-[51].

Efektywność kliniczna ikatybantu została również potwierdzona niezależnie od nasilenia i częstości ataków obrzęku w analizowanym wskazaniu, w zakresie czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku, zmniejszenia nasilenia objawów ataku oraz ustąpienia trudności w przełykaniu i zmiany głosu w obrzękach krtaniowych [56]-[60].

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 [55]. Wyniki badań wskazują również, że włączenie do terapii osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym nowych leków (inhibitorów C1 esterazy – rekombinowanego (konestat alfa) i pochodzącego z ludzkiego osocza, inhibitorów bradykininy - ikatybant i inhibitorów kalikreiny - ekalantyd) poprawiło skuteczność leczenia oraz jego bezpieczeństwo w porównaniu do starszych opcji terapeutycznych, takich jak: świeżo mrożone osocze, antyfibrynolityki, androgeny [52], [53], [54], [55], [64].

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

9. Dyskusja

Celem niniejszego opracowania była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) konestatu alfa (Ruconest®) stosowanego w leczeniu ostrych napadów obrzęku u pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym w porównaniu do wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych): ikatybantu i koncentratu inhibitora C1 esterazy.

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, wywołaną niedoborem lub brakiem inhibitora składowej dopełniacza – białka C1 [239], [240], zatem **jest to schorzenie przewlekłe, o charakterze nawracającym**. Napady pojawiają się w różnych odstępach czasu i mogą być wywoływane przez różne czynniki, takie jak: stres, zabiegi stomatologiczne lub medyczne, infekcje, stosowane leki [239], [240]. **Głównym zagrożeniem związanym z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym są śmiertelne napady obrzęku krtani** [240], [248], [250]. **Umieralność w wyniku ostrych napadów obrzęku krtani i związanych z nimi zaburzeniami oddychania szacuje się na 15-33%** [245], [267]. 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 leczenia oraz wizyt u lekarza [251], [254], [267], a stosunkowo duża liczba hospitalizacji wiąże się z dodatkowymi nakładami finansowymi [254], [267]. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy stanowi zatem poważny problem zdrowotny i społeczny. **Z powyższych względów konieczne jest wprowadzenie nowych leków, które umożliwiłyby pacjentom skuteczne zwalczanie objawów choroby, czyli szybką redukcję objawów ataku obrzęku, zanim osiągną one większe nasilenia, przy równocześnie najmniejszym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych.**

Konestat alfa (Ruconest®) jest rekombinowanym analogiem ludzkiego inhibitora esterazy C1 wytwarzanym za pomocą technologii rekombinacji DNA w mleku transgenicznych królików. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy spowodowany jest brakiem inhibitora C1 esterazy lub jego nieprawidłowym funkcjonowaniem, co prowadzi do niekontrolowanej aktywacji układów: dopełniacza, kalikreiny oraz fibrynolizy i w konsekwencji do pojawienia się charakterystycznych objawów choroby: obrzęków w obrębie skóry, bólów brzucha oraz ostrych obrzęków górnych dróg oddechowych [240]. W badaniach wykazano, że **właściwości hamujące konestatu alfa są porównywalne z obserwowanymi dla inhibitora C1 esterazy pochodzącego z ludzkiego osocza** [37]. Zatem, niedobór inhibitora C1 esterazy lub jego nieprawidłowe funkcjonowanie w przebiegu dziedzicznego

obrzęku naczynioruchowego mogą być uzupełniane podaniem rekombinowanego inhibitora C1 esterazy (konestatu alfa).

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 [240]. Właściwa terapia dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego spowalnia rozwój i nasilenie ostrych napadów oraz zmniejsza ich liczbę [252]. Leczenie ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego zależy od jego lokalizacji i nasilenia objawów, a obecnie w terapii stosowane są: inhibitor C1 esterazy, antagoniści receptorów B2 bradykininy (ikatybant) lub inhibitora kalikreiny (ekalantyd), dodatkowo podawane są również leki starszego typu: świeżo mrożone osocze, leki anabolizujące i antyfibrynolityki [242], [243], [247], [253]. Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji (technologii wnioskowanej - stosowanie konestatu alfa) w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym w pierwszej kolejności brano pod uwagę stosowaną praktykę kliniczną w Polsce, zarejestrowane wskazania dla leków oraz zalecenia światowych grup ekspertów [244], [260], [264]. Zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi *Canadian Hereditary Angioedema Network* (CHAEN) produkt leczniczy Ruconest[®] (konestat alfa), obok koncentratu inhibitora C1 esterazy (Berinert[®] P) i antagonisty receptora bradykininy typu 2 (Firazyr[®]), jest rekomendowany do stosowania w pierwszej kolejności w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [264]. Wytyczne *Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy* (ASCIA) oraz *Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology* (SSACI) również zalecają zastosowanie w pierwszej linii leczenia inhibitora C1 esterazy lub ikatybantu [265], [266].

Podsumowując, jako komparatory (technologie opcjonalne) dla konestatu alfa wybrano koncentrat inhibitora C1 esterazy (Berinert[®] P) oraz ikatybant (Firazyr[®]), ze względu na: istniejącą praktykę kliniczną w Polsce, międzynarodowe rekomendacje, ukierunkowane wskazania rejestracyjne leków, przeciwwskazania, sposób podawania leków. Dodatkowo, konestat alfa (rekombinowany inhibitor C1 esterazy) oraz koncentrat inhibitora C1 esterazy pozyskiwany z ludzkiego osocza (Berinert[®] P) cechuje taki sam mechanizm działania [37], [258]. Mechanizm działania ikatybantu jest odmienny, ponieważ jest on inhibitorem bradykininy, która uczestniczy w powstawaniu obrzęków [257].

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono dwa randomizowane, podwójnie zamaskowane badania kliniczne typu *superiority*: badanie o akronimie C1 1205-01 [1]-[2] i badanie o akronimie C1 1304-01 [3]-[4], w których porównywano stosowanie konestatu alfa z placebo (solą fizjologiczną) w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym. Powyższe badania według klasyfikacji doniesień naukowych były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA). **W skali GRADE ich metodyka została oceniona wysoko, a w skali**

Jadad badania uzyskały 3 punkty (ze względu na zastosowanie ograniczonej metody randomizacji - randomizację blokową). Ponadto, dla porównania jednej z analizowanych dawek konestatu alfa (100 j./kg masy ciała) z placebo udało się przeprowadzić meta-analizę wyników na podstawie dwóch badań klinicznych, co zwiększyło liczbę pacjentów w każdym ramieniu badawczym. Meta-analiza danych dodatkowo powinna zwiększyć wiarygodność uzyskanych wyników. Badania dotyczące wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych: koncentrat inhibitora C1 esterazy, ikatybant), uwzględnionych w niniejszej analizie, również były badaniami z randomizacją (podtyp IIA), ocenionymi wysoko w skali GRADE, a w skali *Jadad* uzyskały 2-4 punktów [5]-[23].

W badaniach klinicznych dotyczących konestatu alfa analizowana populacja objęła nastoletnich i dorosłych (w wieku co najmniej 12 lat) pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, głównie rasy białej, u których chorobę zdiagnozowano w oparciu o poziom inhibitora C1 esterazy nieprzekraczający 50% prawidłowego stężenia. W obu badaniach klinicznych (o akronimie C1 1205-01 [1]-[2] i o akronimie C1 1304-01 [3]-[4]) uczestniczyli chorzy z atakami obrzęku we wszystkich lokalizacjach, z obrzękami wynoszącymi co najmniej 50 mm przy zastosowania wizualnej skali analogowej (VAS), średnia liczba ataków na rok mieściła się w przedziale 25,7-34,5, a czas włączenia do badania po pojawieniu się objawów ataku obrzęku nie przekraczał 5 godzin. Ograniczeniem reprezentatywności populacji jest wykluczenie z badań osób ze stwierdzonym lub podejrzanym uczuleniem na produkty pochodzące od królików, leki, białka i pokarm. **Podsumowując, badana populacja odpowiada docelowej populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania konestatu alfa, a jej reprezentatywność oceniono wysoko, co pozwala na odniesienie wyników uzyskanych w niniejszej analizie na szerszą grupę chorych.** W badaniach porównujących wybrane komparatory (technologie opcjonalne: ikatybant, koncentrat inhibitora C1 esterazy), włączonych do niniejszej analizy, reprezentatywność populacji również oceniono wysoko [5]-[23].

Należy również podkreślić, że **do badań klinicznych z zastosowaniem konestatu alfa włączono pacjentów z ostrymi atakami obrzęku w różnych lokalizacjach oraz z różnym nasileniem** [1]-[4], [25], [26]-[26a]. Nie wykluczano pacjentów z groźnymi obrzękami górnych dróg oddechowych, jak w przypadku badań z zastosowaniem ikatybantu [5]-[10] (a przynajmniej ciężkich ataków obrzęków krtaniowych [11]-[13]) oraz koncentratu inhibitora C1 esterazy [14]-[21]. Jednak, ze względu na niewielką liczbę pacjentów włączonych do badań, zwłaszcza z atakami obrzęku krtaniowego (tylko u 4 pacjentów leczonych konestatem alfa wystąpiły obrzęki górnych dróg oddechowych: obrzęk gardła u 1 pacjenta oraz obrzęk ustno-twarzowy u 3 pacjentów, nie zanotowano obrzęku krtaniowego) trudno wnioskować o skuteczności konestatu alfa w terapii ostrych ataków obrzęku zagrażających życiu. Należy również podkreślić, że w żadnym z uwzględnionych badań (randomizowanych oraz badań o niższej wiarygodności) nie kwalifikowano chorych z ostrymi,

zagrożającymi życiu atakami obrzęku. **Ze względów etycznych nie ma możliwości przeprowadzenia badania klinicznego w grupie chorych z atakami obrzęku zagrożającymi życiu, dlatego jedynym rozwiązaniem jest ekstrapolowanie wyników dotyczących grupy pacjentów z obrzękami niezagrażającymi życiu.**

W uwzględnionych badaniach klinicznych podawano konestat alfa w dwóch dawkach: 50 j./kg (dawka zarejestrowana do stosowania w analizowanym wskazaniu [37]) **oraz 100 j./kg masy ciała**, w jednorazowej dawce po wystąpieniu ostrego ataku obrzęku, czyli zgodnie z zaleceniami znajdującymi się w Charakterystyce Produktu Leczniczego [37]. **Zatem, reprezentatywność interwencji (technologii wnioskowanej) również była wysoka, ze względu na testowanie efektywności klinicznej zalecanych dawek.** W przypadku wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych) również podawano dawki zgodnie z zaleceniami znajdującymi się w Charakterystykach Produktów Leczniczych: ikatybant 30 mg [257], a koncentrat inhibitora C1 esterazy 20 j./kg masy ciała [258] oraz dawki niezarejestrowane w analizowanym wskazaniu: 10 j./kg i 25 j./kg masy ciała.

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 [17]), w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego są to: 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 niepożądanych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, poważnych lub ostrych działań niepożądanych, rezygnacji z dalszego leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Dotychczas przeprowadzono jedynie badania kliniczne porównujące konestat alfa z placebo, ponieważ jest to lek nowy. Został on dopuszczony do obrotu na podstawie pozwolenia z dnia 28 października 2010 roku [37]. 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; patrz Aneks rozdz. 14.4.) 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 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 jest: istotnie statystycznie bardziej skuteczne ($p < 0,05$) w zakresie: wystąpienia odpowiedzi na leczenie i redukcji ryzyka niepowodzenie leczenia po 4 godzinach obserwacji, skrócenia mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku i mediany czasu do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta po 48 godzinach obserwacji oraz **równie skuteczne ($p > 0,05$)** w zakresie: skrócenia mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku oraz mediany czasu do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku w ocenie badacza po 48 godzinach obserwacji. Natomiast, **stosowanie konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała w porównaniu do placebo w analizowanym wskazaniu jest: istotnie statystycznie bardziej skuteczne ($p < 0,05$)** w zakresie: wystąpienia odpowiedzi na leczenie (badania [1] i [3] oraz meta-analiza wyników badań [1] i [3]) i redukcji ryzyka niepowodzenie leczenia (badania [1] i [3] oraz meta-analiza wyników badań [1] i [3]) po 4 godzinach obserwacji, skrócenia mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta (badania [1] i [3] oraz meta-analiza wyników badań [1] i [3]) i w ocenie badacza (badania [1] i [3]) po 48 godzinach obserwacji, skrócenia mediany czasu do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta (badania [1] i [3] oraz meta-analiza wyników badań [1] i [3]) i w ocenie badacza (meta-analiza wyników badań [1] i [3]) po 48 godzinach obserwacji oraz **równie skuteczne ($p > 0,05$)** w zakresie: skrócenia mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza (meta-analiza wyników badań [1] i [3]) oraz mediany czasu do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku w ocenie badacza (badania [1] i [3]) po 48 godzinach obserwacji. **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 [252], [240]. Zatem, w oparciu o wyniki uzyskane w trakcie badań klinicznych można uznać, że cel ten został osiągnięty u większości pacjentów leczonych konestatem alfa.**

Wyniki i wnioski Autorów opracowań wtórnych (badań wtórnych) są zgodne z wynikami niniejszej analizy i potwierdzają skuteczność leczenia za pomocą konestatu alfa ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym, zarówno w oparciu o wyniki pojedynczych badań [46], [48], [55], jak i ich zagregowanych wyników [44]. Niepowodzenie leczenia obserwowano jedynie u nielicznych pacjentów (10%-19% pacjentów zależnie od dawki: 50 j./kg, 100 j./kg, 2 100 jednostek niezależnie od masy ciała) [46]. Ponadto, **skuteczność konestatu alfa obserwowano we wszystkich typach ataków obrzęku** [44].

Uzyskane wyniki wskazują na nieco większą skuteczność wyższej dawki konestatu alfa (100 j./kg masy ciała). Jednak, różnice są niewielkie i mogą być skutkiem ograniczeń metodyki badań (głównie niewielką liczebnością grup pacjentów oraz metod pomiarów). W badaniach o niższej wiarygodności, w których stosowano konestat alfa w zakresie dawek 30-100 j./kg masy ciała wykazano, że najniższe dawki preparatu (około 30 j./kg masy ciała) cechuje nieco mniejsza skuteczność [61]. Z powyższych względów zalecana jest dawka 50 j./kg masy ciała, przynajmniej przez niektórych autorów [46].

Przy analizie surogatów wykorzystano dwie metody oceny intensywności obrzęku przy użyciu: wizualnej skali analogowej przez pacjenta oraz 6-stopniowej skali intensywności obrzęku przez badacza. Jest to dość istotne ograniczenie metodyki badań, ponieważ powyższy sposób oceny jest subiektywny. Należy jednak podkreślić, że jest to powszechnie stosowana metoda pomiaru intensywności obrzęku [55]. 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** [256], [270]. W oparciu o dane pochodzące z Polskiego Rejestru Pacjentów z Wrodzonym Obrzękiem Naczynioruchowym prowadzonym w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, obecnie zarejestrowanych jest 232 chorych (dane uzyskane w wyniku konsultacji z ekspertem klinicznym, Panią prof. Obtulowicz; stan na 22 maja 2012 roku), zatem powyższe kryterium jest spełnione. Jednak, liczba chorych w Polsce jest szacowana w szerokich, ze względu na skąpe dane epidemiologiczne, granicach na około 800-4 000 według danych Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym z Obrzękiem Naczynioruchowym [246].

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 ($p > 0,05$):

jakiegokolwiek działania niepożądane, działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, ostre działania niepożądane po 90 dniach obserwacji; nie zanotowano wystąpienia poważnych działań niepożądanych po 90 dniach obserwacji. Natomiast, **konestat alfa w dawce 100 j./kg masy ciała w porównaniu do placebo w analizowanym wskazaniu** wywoływał: **istotnie statystycznie rzadziej ($p < 0,05$)**: jakiegokolwiek działania niepożądane (badanie [3]), ostre działania niepożądane (meta-analiza wyników badań [1], [3]) oraz **równie często ($p > 0,05$)**: jakiegokolwiek działania niepożądane [1], działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem [1], [3], ostre działania niepożądane [1], [3], poważne działania niepożądane [1], [3] oraz jakiegokolwiek działania niepożądane, działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, poważne działania niepożądane - meta-analiza wyników badań [1], [3], po 90 dniach obserwacji. Należy podkreślić, że **nie odnotowano żadnych zgonów ani rezygnacji z udziału w badaniu w związku z zastosowanym leczeniem** po 90 dniach obserwacji. **Nie odnotowano również przypadków istotnej klinicznie odpowiedzi odpornościowej na zastosowany konestat alfa ani na białka królicze.** Ponadto, większa dawka (100 j./kg masy ciała) nie generuje większej ilości działań niepożądanych [46]. Wnioski Autorów opracowań wtórnych (badań wtórnych) wspierają wnioski zawarte w niniejszym opracowaniu również w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa konestatu alfa stosowanego w analizowanym wskazaniu [44], [48]. **Podsumowując, preparat cechuje niewiele gorszy od placebo profil bezpieczeństwa. Ponadto, częstość występowania działań niepożądanych w realnej praktyce klinicznej może być mniejsza, dzięki dostosowaniu dawki preparatu do indywidualnych potrzeb każdego pacjenta.**

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa potwierdziła, że stosowanie konestatu alfa jest bezpieczne dla pacjentów. Analiza objęła wyniki uzyskane w 6 badaniach klinicznych (nie podano jakich), w których zestawiono działania niepożądane oparte na 300 podaniach 83 zdrowym osobom lub pacjentom bezobjawowym oraz 217 podaniach 119 pacjentom podczas ataku obrzęku [37]. **Najczęstszym działaniem niepożądanim związanym ze stosowaniem konestatu alfa** (obserwowanym u 1 do 10 na 100 pacjentów) **był ból głowy.** Niezbyt często obserwowano również: inne zaburzenia układu nerwowego (zawroty głowy, zaburzenia czucia), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania [37], [38]. **Działania 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** [37], [39]-[40].

W praktyce klinicznej dawka preparatu ustalana jest bardziej elastycznie niż w badaniach, zgodnie ze stopniem odpowiedzi na leczenie poszczególnych pacjentów oraz nasileniem i lokalizacją ataku obrzęku. **Ze względu na duże różnice w przebiegu i nasileniu choroby, leczenie**

dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego powinno być zindywidualizowane i opierać się na ścisłej współpracy między lekarzem i pacjentem [252]. Z tego powodu wyniki skuteczności klinicznej uzyskane na podstawie randomizowanych prób klinicznych mogą się nieco różnić od tych, których mogą oczekiwać pacjenci i lekarze. **Do warunków realnej praktyki klinicznej bardziej zbliżone są wyniki otwartych faz badań klinicznych [25], [26]-[26a]** (jednak o niższej wiarygodności klinicznej), w których pacjenci biorący udział w randomizowanych badaniach o akronimach: C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4], poddani zostali dalszemu leczeniu konestatem alfa. **Na ich podstawie można stwierdzić, że długotrwałe stosowanie preparatu jest skuteczne i bezpieczne dla chorych,** ponieważ w badaniach wykazano, że podczas kolejnych ataków obrzęku stosowanie konestatu alfa skracало czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku oraz czas do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku, ponadto liczba niepowodzeń leczenia była niewielka (do 10% pacjentów). W zakresie profilu bezpieczeństwa ciężkie, poważne lub związane z zastosowanym leczeniem działania niepożądane były rzadko zgłaszane. Dodatkowo, nie odnotowano żadnych działań 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, nie wykryto również obecności przeciwciał neutralizujących. Nie stwierdzono ponadto zależności między obecnością przeciwciał skierowanych przeciw inhibitorowi C1 esterazy i skutecznością konestatu alfa. **Podsumowując, wyniki otwartych faz badań są zgodne z wynikami otrzymanymi w randomizowanych badaniach klinicznych i stanowią potwierdzenie efektywności klinicznej wielokrotnego podawania konestatu alfa w leczeniu kolejnych napadów obrzęku naczynioruchowego.** Wyniki innego badania bez grupy kontrolnej (Choi et al. 2007 [24]) były spójne z wcześniej omówionymi wynikami badań [25] i [26]-[26a]. Ponadto wykazały, że **konestat alfa okazał się bezpieczny, również u pacjentów, którzy przyjęli dawkę dwukrotnie.** Opisy przypadków dotyczące zastosowania konestatu alfa w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej CM UJ potwierdzają skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania konestatu alfa również w ramach codziennej praktyki klinicznej [29]. Zatem, **wyniki uzyskane w trakcie długotrwałego stosowania konestatu alfa w ramach udziału w fazach otwartych badań klinicznych potwierdzają utrzymywanie się skutecznej reakcji na leczenie podczas kolejnych ostrych ataków obrzęku oraz bezpieczeństwo i dobrą tolerancję preparatu przez pacjentów w dłuższym okresie leczenia.**

Konestat alfa jest produktem białkowym, dlatego nie można wykluczyć wystąpienia reakcji nadwrażliwości po jego dożylnym podaniu [37]. 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 [37]. Dodatkowo konestat alfa jest produkowany za pomocą technologii rekombinacji

DNA w mleku transgenicznych królików i zawiera śladowe ilości mleka królików [37]. Dlatego zaleca się przed rozpoczęciem leczenia preparatem przeprowadzenie badań na obecność przeciwciał klasy IgE skierowanych przeciw antygenom królika [37]. **Konestatu alfa nie należy podawać osobom, u których może występować nadwrażliwość (alergia) na konestat alfa lub którykolwiek składnik preparatu oraz pacjentom z rozpoznanym lub podejrzanym uczuleniem na antygeny królików** [37], [38].

Jednak, **zarówno w ramach randomizowanych badań klinicznych** o akronimach: C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4], **jak i badań o niższej wiarygodności** [24]-[26a], [29], **nie wykazano klinicznie istotnej odpowiedzi odpornościowej na preparat oraz nie obserwowano poważnych reakcji alergicznych na skutek obecności antygenów króliczych**. Dodatkowo, w trakcie badań klinicznych oceniano u pacjentów występowanie przeciwciał skierowanych przeciw osoczowemu i rekombinowanemu inhibitorowi C1 esterazy oraz przeciwciał skierowanych przeciw antygenom królików (w sumie u 139 chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, 322 podań konestatu alfa w różnych dawkach). Jednak, częstość występowania analizowanych przeciwciał była podobna zarówno przed leczeniem, jak i po terapii. Przeciwciała skierowane przeciw antygenom królików wykryte w nielicznych próbkach nie wywoływały klinicznie istotnych działań niepożądanych. Zatem, **stosowanie konestatu alfa jest bezpieczne również w odniesieniu do reakcji ze strony układu odpornościowego w odpowiedzi na produkt białkowy, dodatkowo pochodzący z organizmu obcego gatunkowo** (transgenicznych królików) [27]-[28]. **Należy jednak podkreślić, że w randomizowanych badaniach klinicznych o akronimach: C1 1205-01 [1]-[2] oraz C1 1304-01 [3]-[4] (i ich kontynuacjach), nie włączono pacjentów ze stwierdzoną lub podejrzaną nadwrażliwością na leki, białka, pokarm lub produkty pochodzące od królików**. Dlatego, pomimo, że w badaniach nie zanotowano klinicznie istotnej odpowiedzi odpornościowej skierowanej przeciw rekombinowanemu inhibitorowi C1 esterazy i białkom mleka królików [27]-[28], [39]-[43], **konestatu alfa nie należy podawać osobom, u których może występować nadwrażliwość (alergia) na konestat alfa oraz pacjentom z rozpoznanym lub podejrzanym uczuleniem na antygeny królików** [37], [38].

W zakresie interakcji z innymi lekami opisano dotychczas tylko interakcje pomiędzy aktywatorem plazminogenu tkankowego i produktami leczniczymi zawierającymi inhibitor C1 esterazy. Z tego względu **nie należy jednocześnie stosować konestatu alfa i aktywatora plazminogenu tkankowego** [37].

Dotychczas jedynie w międzynarodowych wytycznych *Canadian Hereditary Angioedema Network* (CHAEN) z 2011 roku, dotyczących postępowania u osób z dziedzicznym

obrzękiem naczynioruchowym w terapii ostrych ataków obrzęku, zalecane jest stosowanie konestatu alfa obok koncentratu inhibitora C1 esterazy lub ikatybantu [50]-[51]. Konestat alfa dotychczas nie jest uwzględniany w wytycznych, ponieważ jest to lek nowy, dopiero niedawno zarejestrowany (w październiku 2010 roku). **Francuska agencja oceny technologii medycznych HAS również wydała pozytywną opinię w sprawie zastosowania produktu leczniczego Ruconest[®] w analizowanym wskazaniu w 2011 roku [268], a CHMP uznał, że korzyści ze stosowania konestatu alfa przewyższają ryzyko i zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie preparatu do obrotu w 2010 roku [38].** Należy jednak podkreślić, że obecnie również inne wytyczne (ASCIA, SSACI) zalecają stosowanie w pierwszej linii leczenia inhibitor C1 esterazy [265], [266]. Konestatu alfa nie zaleca się w subpopulacjach kobiet w ciąży oraz w okresie karmienia piersią i u dzieci, ponieważ brak jest wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa w tych subpopulacjach chorych [37], [38].

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; patrz Aneks rozdz. 14.4.) 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 [6]-[10] i FAST-3 [11]-[13] oraz dwóch randomizowanych badań porównujących koncentrat inhibitora C1 esterazy z placebo o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] oraz badanie [22]-[23], 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; patrz Aneks rozdz. 14.4.).

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 [5]-[10] i FAST-3 [11]-[13] oddzielnie oraz wyników bezpośredniego porównania koncentratu inhibitora C1 esterazy z placebo o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] i badania [22]-[23] – również oddzielnie. **Wybrane komparatory (technologie opcjonalne): ikatybant [5]-[10], [11]-[13] oraz koncentrat inhibitora C1 esterazy [14]-[21], [22]-[23], były istotnie statystycznie i klinicznie bardziej skuteczne w porównaniu do placebo w analizowanym wskazaniu oraz istotnie częściej niż placebo wywoływały działania niepożądane.**

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 [55]. **Wyniki badań klinicznych wskazują, że włączenie do terapii osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym nowych leków, takich jak: inhibitor C1 esterazy – rekombinowany (konestat alfa) lub ludzki (koncentrat inhibitora C1 esterazy pozyskiwany z ludzkiego osocza) oraz inhibitor bradykininy – ikatybant, istotnie poprawiło skuteczność leczenia oraz jego bezpieczeństwo w porównaniu do starszych opcji terapeutycznych**, takich jak: świeżo mrożone osocze, antyfibrynolityki, androgeny [52], [53], [54], [55], [64].

Niektórzy z autorów próbują porównywać leczenie konestatem alfa i koncentratem inhibitora C1 esterazy w analizowanym wskazaniu. Autorzy analizy zbiorczej [44] wskazują, że odnotowane w badaniach 3 przypadki niepowodzenia leczenia konestatem alfa są podobne do wyników badania skuteczności koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo przedstawionego w publikacji [23], w której współczynnik odpowiedzi na leczenie był większy niż 90%, ale również nie osiągnął całkowitej skuteczności. Ponadto autorzy wskazują, że mimo, iż nie można bezpośrednio ani pośrednio porównać wyników odpowiedzi na leczenie przy stosowaniu koncentratu inhibitora C1 esterazy pozyskiwanego z osocza i rekombinowanego inhibitora C1 esterazy (konestatu alfa), to istotnie większa skuteczność w indukowaniu odpowiedzi na leczenie uzyskana podczas podawania konestatu alfa (dawkami 50 j./kg i 100 j./kg masy ciała) względem placebo, a jednocześnie brak istotnych różnic w odpowiedzi przy stosowaniu dawki 10 j./kg masy ciała koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo, wskazują na większą skuteczność konestatu alfa. Autorzy opracowania [44] podkreślają również, że dłuższy okres półtrwania koncentratu inhibitora C1 esterazy względem konestatu alfa (20 godzin vs 3 godziny) nie obniża skuteczności tego ostatniego, ponieważ nie obserwowano nawrotów ataków obrzęku. Wydaje się, że dla skuteczności klinicznej preparatów większą rolę odgrywa zastosowana dawka niż okres półtrwania. Większa dawka stosowana w leczeniu obrzęków naczynioruchowych nie niosła za sobą większej ilości działań niepożądanych. Ponadto, częstość występowania działań niepożądanych była mniejsza w badaniach, w których stosowaną interwencją (technologią wnioskowaną) jest konestat alfa [44].

Należy wspomnieć, że **stosowanie konestatu alfa oraz jego komparatorów (technologii opcjonalnych) wiąże się z występowaniem pewnych specyficznych dla każdego z nich działań niepożądanych**. W przypadku konestatu alfa jest to ryzyko wystąpienia reakcji alergicznej na antygeny królika obecne w śladowych ilościach w preparacie [37]. Zagrożeniem związanym ze stosowaniem koncentratu inhibitora C1 esterazy jest pozyskiwanie go z ludzkiego osocza, co wiąże się z potencjalnym ryzykiem przekazania zakażenia wirusowego. Jednak, dotychczas brak udowodnionych

takich przypadków [45]. Natomiast, ikatybant działając hamująco na produkcję bradykininy, może powodować upośledzoną wazodylatację, co z kolei może wpływać na wzrost ciśnienia krwi, a to może mieć istotne znaczenie u pacjentów z chorobami naczyniowymi [257]. Dodatkowo, stosowanie wszystkich preparatów wiąże się z ryzykiem wystąpienia reakcji nadwrażliwości na produkt w miejscu podania [37], [257], [258].

Zwrócić należy także uwagę na fakt, że stosowanie konestatu alfa zamiast koncentratu inhibitora C1 esterazy pochodzącego z osocza ma znaczenie dla osób, które ze względów religijnych odmawiają przyjmowania produktów krwiopochodnych [240]. Kolejnym aspektem, który przemawia na korzyść stosowania konestatu alfa jest możliwość jego nieograniczonej produkcji w porównaniu do koncentratu inhibitora C1 esterazy pozyskiwanego z ludzkiej krwi. Wytwarzanie konestatu alfa metodą rekombinacji DNA w mleku transgenicznych królików zwiększa bezpieczeństwo dostępności leku [240]. Dodatkowo, według raportu CHMP stosowanie konestatu alfa jest bezpieczniejsze u osób z zespołem przesiąkania włóściczek i nie grozi wystąpieniem działań niepożądanych w postaci rozwoju zakrzepicy w przeciwieństwie do koncentratu inhibitora C1 esterazy [48].

Każda choroba, a zwłaszcza schorzenia przewlekłe, oddziałują na jakość życia pacjentów.

Ma to również znaczenie w przypadku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, ponieważ napady pojawiają się w różnych odstępach czasu i mogą być indukowane różnymi czynnikami, jak: stres, zabiegi stomatologiczne lub medyczne, infekcje, stosowane leki [239], [240]. Ponadto, umieralność w wyniku ostrych napadów obrzęku krtani i związanych z nimi zaburzeniami oddychania jest szacowana na 15-33% [240], [245], [248], [250], [267]. Napady wpływają na nieobecność w pracy lub szkole, wymagają leczenia oraz wizyt u lekarza, obrzęki dłoni i stóp mogą być bardzo wyniszczające, obrzęki brzucha związane są zwykle z silnym bólem, a obrzęki twarzy mogą być szpecące [251], [254], [267]. Stosunkowo duża liczba hospitalizacji wiąże się z dodatkowymi nakładami finansowymi [254], [267]. Napady obrzęku naczynioruchowego zwykle unieruchamiają pacjentów na 20-100 dni rocznie, w zależności od nasilenia ataków, ich częstotliwości i czasu trwania [251]. W badaniu prowadzonym w Stanach Zjednoczonych w trakcie 2 lat (2006-2007 rok) odnotowano 5 040 wizyt związanych z wystąpieniem ostrego obrzęku u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, 3 096 wizyt zakończyło się hospitalizacją chorych, 3 pacjentów (0,1%) zmarło [267]. Wszystkie te czynniki sprzyjają występowaniu schorzeń współistniejących jak np. depresja, zaburzenia lękowe, szacuje się, że około 42,5% pacjentów wykazuje co najmniej łagodne objawy depresji, dodatkowo częste przyjmowanie leków przeciwbólowych w ostrych atakach choroby może prowadzić do uzależnienia [251]. **Ze względu na tak istotny wpływ choroby na jakość życia chorych, skuteczne zwalczanie objawów choroby poprzez szybką redukcję objawów ataku obrzęku, zanim osiągną one większe nasilenia i staną się groźne dla zdrowia, a nawet życia pacjenta, ma niewątpliwie korzystny efekt na ich funkcjonowanie.**

Na zakończenie należy podkreślić, że **nadal trwają badania dotyczące efektywności klinicznej konestatu alfa w leczeniu ostrych obrzęków w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym, również w populacji dzieci** [34]-[36]. Opublikowano także projekt przekrojowego badania prowadzonego w Europie (Dania, Niemcy, Hiszpania), którego celem jest ocena wpływu choroby, możliwości jej leczenia i kosztów z tym związanych na jakość życia pacjentów [269]. Trzeba również pamiętać, że wymienione w niniejszym opracowaniu ograniczenia są konsekwencją tego, że **konestat alfa jest nowym, niedawno zarejestrowanym lekiem** (w październiku 2010 roku), **stosowanym w rzadko występującej chorobie** (dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym).

Podsumowując, brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących konestat alfa z wybranymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi): koncentratem inhibitora C1 esterazy oraz ikatybantem, a także brak homogeniczności odnalezionych badaniach ze wspólnym komparatorem – placebo, utrudniają wnioskowanie na temat różnic w efektywności klinicznej pomiędzy stosowanymi terapiami. Natomiast, **wyniki randomizowanych badań klinicznych 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 działań niepożądanych, lek nie wywoływał również nieprzewidywanych działań niepożądanych). Ponadto, ze względu na stosunkowo wysoką reprezentatywność populacji i interwencji (technologie wnioskowanej) prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce klinicznej do obserwowanego w badaniach jest duże. Zatem, **konestat alfa (Ruconest®) stanowi racjonalną opcję terapeutyczną w leczeniu ostrych napadów obrzęku u pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, a korzyści kliniczne, wynikające ze stosowania go przewyższają potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.**

10. Ograniczenia analizy klinicznej

Ograniczenia analizy:

1. Brak możliwości przeprowadzenia bezpośredniego porównania konestatu alfa z wybranymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi): ikatybantem i koncentratem inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym.
2. Brak możliwości wiarygodnego porównania pośredniego konestatu alfa z ikatybantem lub koncentratem inhibitora C1 esterazy w wyżej wymienionym wskazaniu (duża heterogenność metodyki odnalezionych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego).
3. Przedstawienie wyników porównania konestatu alfa, ikatybantu oraz koncentratu inhibitora C1 esterazy z placebo nie pozwala na rzetelne wnioskowanie o różnicach w efektywności klinicznej analizowanych preparatów (wyniki poszczególnych porównań analizowano oddzielnie).
4. Brak dostępności danych postmarketingowych dotyczących długotrwałego stosowania konestatu alfa w warunkach realnej praktyki klinicznej. Wyniki analizy są oparte na kilku badaniach klinicznych z udziałem niewielkiej liczby pacjentów (poniżej 50 osób w ramieniu).
5. Wyniki analizy nie pozwalają na wnioskowanie odnośnie skuteczności konestatu alfa w leczeniu ataków obrzęku zagrażających życiu, ponieważ pacjentów z takimi obrzękami nie włączono do badań, natomiast chorych z obrzękami górnych dróg oddechowych niezagrażających życiu było zaledwie 4 (obrzęk gardła u 1 pacjenta i obrzęk twarzowo-ustny u 3 pacjentów, nie zanotowano obrzęku krtaniowego). **Ze względów etycznych nie ma możliwości przeprowadzenia randomizowanego badania klinicznego w grupie chorych z atakami obrzęku zagrażającymi życiu, stąd rozwiązaniem jest ekstrapolowanie wyników dotyczących grupy pacjentów z obrzękami niezagrażającymi życiu.**

Należy podkreślić, że powyższe ograniczenia są konsekwencją tego, że **konestat alfa jest nowym, niedawno zarejestrowanym lekiem, stosowanym w bardzo rzadko występującej chorobie.**

Ograniczenia badań:

1. Wszystkie odnalezione badania kliniczne dotyczące porównania konestatu alfa, ikatybantu lub koncentratu inhibitora C1 esterazy z placebo prowadzone były na niewielkich grupach pacjentów (poniżej 50 pacjentów w jednym ramieniu). Ograniczenie to jest jednak spowodowane niewielką liczbą chorych cierpiących z powodu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

2. Zróżnicowane definicje punktów końcowych w poszczególnych badaniach nie pozwalają na porównanie wyników badań.

3. Badania z zastosowaniem ikatybantu dotyczą podawania leku u pacjentów z obrzękami w określonych lokalizacjach, wykluczono pacjentów z epizodami najgroźniejszego obrzęku krtaniowego w jednym badaniu [5]-[10], a w drugim badaniu [11]-[13] włączono pacjentów z obrzękiem krtaniowym o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym, a wykluczono o ciężkim. W badaniu [14]-[21] z zastosowaniem koncentratu inhibitora C1 esterazy włączono tylko chorych z obrzękami zlokalizowanymi w obrębie jamy brzusznej (wykluczono obrzęk skórny) lub twarzy (wykluczono obrzęk krtaniowy).

4. Z badań wykluczono pacjentów z obrzękami zagrażającymi życiu, co nie pozwala na wnioskowanie odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatów w leczeniu takich obrzęków.

5. Z badań porównujących konestat alfa z placebo wykluczono pacjentów ze znaną lub prawdopodobną alergią na antygeny królicze, leki, pokarm i białka, co nie pozwala na wnioskowanie odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa preparatu u takich osób.

5. Analizowane punkty końcowe oceniane były w oparciu o dość subiektywne skale (wizualna skala analogowa, skala intensywności obrzęku), jednak stosowane one były we wszystkich badaniach, które były podwójnie zamaskowane, zatem ewentualny błąd dotyczył w równym stopniu obydwu ramion badawczych.

7. W badaniach: [1]-[2], [3]-[4], [22]-[23], stosowano ograniczoną randomizację blokową, a w badaniach: [5]-[10], [11]-[13] ograniczoną randomizację z uwzględnieniem metody minimalizacji.

8. W badaniach: [11]-[13], [14]-[21] nie podano sposobu zamaskowania próby.

9. Wyniki podano dla:

- zmodyfikowanej populacji ITT (mITT – skuteczność i bezpieczeństwo) w badaniach: [1]-[2], [3]-[4],
- populacji ITT w badaniach: [5]-[10] (skuteczność i bezpieczeństwo), [11]-[13] (skuteczność), [14]-[21] (skuteczność), [22]-[23] (skuteczność),
- populacji PPA w badaniach: [11]-[13] (bezpieczeństwo), [14]-[21] (bezpieczeństwo), [22]-[23] (skuteczność i bezpieczeństwo), [1]-[2], [3]-[4] (skuteczność).

10. W badaniach stosowano testy nieparametryczne, np. test logarytmiczny rang, test Fishera, które cechuje słabsza moc wnioskowania.

11. W badaniach [1]-[2], [3]-[4], [5]-[10], [11]-[13], wyniki dotyczące skuteczności konestatu alfa i ikatybantu względem placebo, w odniesieniu do czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku oraz czasu do wystąpienia minimalnych objawów ataku, przedstawiono w formie logarytmu naturalnego hazardu względnego, ponieważ do obliczeń dostępne były jedynie mediany i przedziały ufności lub rozstęp kwartylny, a ze względu na brak rozkładu normalnego danych nie można było obliczyć na ich podstawie średniej i SD potrzebnych do obliczenia WMD.

12. Okresy obserwacji w badaniach były krótkie, co jednak wiązało się ze specyfiką doraźnej terapii i schorzenia w odniesieniu do:

- skuteczności klinicznej: 48 godzin w badaniach [1]-[2], [3]-[4], 24 godziny w badaniach [14]-[21], [22]-[23], 5 dni w badaniu [5]-[10], 14 dni w badaniu [11]-[13],
- profilu bezpieczeństwa: 90 dni w badaniach [1]-[2], [3]-[4], 9 dni (w przypadku zakażeń wirusowych 12 tygodni) w badaniu [14]-[21] (wyniki podano po 4 godzinach), 24 tygodnie w badaniach [5]-[10], [11]-[13] (wyniki podano po 16 dniach), 24 godziny (w przypadku zakażeń wirusowych 12 tygodni) w badaniu [22]-[23].

13. Badania różniły się kryteriami włączenia i wykluczenia pacjentów:

- oceną ostrości ataku: ≥ 50 mm w badaniach [1]-[2], [3]-[4] lub ≥ 30 mm w badaniach [5]-[10], [11]-[13] mierzone za pomocą wizualnej skali analogowej, nie podano w badaniach [14]-[21], [22]-[23],
- stopniem zaawansowania choroby (czyli liczbą ataków): średnia liczba ataków/rok: 27,7-34,5 w badaniu [1]-[2], 25,7-26,5 w badaniu [3]-[4], 9,4-10,9 (minimum 5 ataków w ciągu ostatniego roku) w badaniu [22]-[23]; średnia liczba ataków/6 miesięcy: 0,7-7,3 w badaniu [11]-[13]; mediana liczby/6 miesięcy ataków 12-17 w badaniu [5]-[10]; brak danych w badaniu [14]-[21],
- stężeniem inhibitora C1 esterazy: $< 50\%$ poziomu normy w badaniach [1]-[2], [3]-[4], [5]-[10], [11]-[13] lub $< 30\%$ poziomu normy w badaniu [22]-[23], nie podano w badaniu [14]-[21],
- wiekiem: ≥ 6 lat w badaniu [14]-[21], ≥ 7 lat w badaniu [22]-[23], ≥ 12 lat w badaniu [1]-[2], ≥ 16 lat w badaniu [3]-[4], ≥ 18 lat w badaniach [5]-[10], [11]-[13],
- czasem, który upłynął od wystąpienia objawów ataku obrzęku i włączeniem pacjentów do badania: do 5 godzin w badaniach [1]-[2], [3]-[4], [22]-[23], do 6 godzin w badaniach [5]-[10], [11]-[13].

14. Badania różniły się uzyskaną punktacją w skali *Jadad*:

- 2 punkty: badanie o akronimie FAST-3 [11]-[13],

- punkty: badania o akronimie C1 1205-01 [1]-[2], o akronimie C1 1304-01 [3]-[4], Kunschak et al. 1998 [22]-[23],
- punkty: badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21].

15. Wszystkie badania uwzględnione w analizie były badaniami typu *superiority* porównującymi preparat z placebo.

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

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

11. Wnioski końcowe

1. **Nie porównano bezpośrednio konestatu alfa z wybranymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi):** koncentratem inhibitora C1 esterazy oraz ikatybantem w leczeniu ostrych ataków obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym, ponieważ jest to lek nowy, który dotychczas testowano w badaniach klinicznych jedynie z placebo. **Porównanie pośrednie konestatu alfa z wybranymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi) również nie było możliwe**, ponieważ nie odnaleziono w ramach przeglądu systematycznego badań wystarczająco homogenicznych. **Przeprowadzono porównanie bezpośrednio konestatu alfa z placebo oraz wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych) z placebo.** Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego lub pośredniego porównania badań klinicznych należy przedstawić odrębne badania kliniczne odnoszące się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych, bez ilościowych wskaźników różnic [237].

2. **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 jest ([1]):**

- **istotnie statystycznie bardziej skuteczne ($p < 0,05$)** w zakresie następujących punktów końcowych:
 - **odpowiedź na leczenie** – wzrost prawdopodobieństwa jej wystąpienia po 4 godzinach obserwacji,
 - **niepowodzenie leczenia** – redukcja ryzyka jego wystąpienia po 4 godzinach obserwacji,
 - **mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku** – skrócenie czasu w ocenie pacjenta po 48 godzinach obserwacji,
 - **mediana czasu do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku** – skrócenie czasu w ocenie pacjenta po 48 godzinach obserwacji,
- **równie skuteczne ($p > 0,05$)** w zakresie następujących punktów końcowych:
 - **mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku** w ocenie badacza po 48 godzinach obserwacji,
 - **mediana czasu do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku** w ocenie badacza po 48 godzinach obserwacji.

Podanie konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała w porównaniu do placebo w ramach leczenia ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym jest:

- **istotnie statystycznie bardziej skuteczne ($p < 0,05$)** w zakresie następujących punktów końcowych:
 - **odpowiedź na leczenie** – wzrost prawdopodobieństwa jej wystąpienia po 4 godzinach obserwacji (badania [1] i [3] oraz meta-analiza wyników badań [1] i [3]),
 - **niepowodzenie leczenia** – redukcja ryzyka jego wystąpienia po 4 godzinach obserwacji (badania [1] i [3] oraz meta-analiza wyników badań [1] i [3]),
 - **mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku** – skrócenie czasu w ocenie: pacjenta (badania [1] i [3] oraz meta-analiza wyników badań [1] i [3]) oraz badacza (badania [1] i [3]) po 48 godzinach obserwacji,
 - **mediana czasu do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku** – skrócenie czasu w ocenie: pacjenta (badania [1] i [3] oraz meta-analiza wyników badań [1] i [3]) oraz badacza (meta-analiza wyników badań [1] i [3]) po 48 godzinach obserwacji,
- **równie skuteczne ($p > 0,05$)** w zakresie następujących punktów końcowych:
 - **mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku** w ocenie badacza (meta-analiza wyników badań [1] i [3]) po 48 godzinach obserwacji,
 - **mediana czasu do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku** w ocenie badacza (badania [1] i [3]) po 48 godzinach obserwacji.

3. **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 ($p > 0,05$)** następujące działania niepożądane: jakiegokolwiek działania niepożądane, działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, ostre działania niepożądane po 90 dniach obserwacji. Ponadto, nie zanotowano wystąpienia poważnych działań niepożądanych zarówno w grupie badanej leczonej konestatem alfa w dawce 50 j./kg masy ciała, jak i w grupie kontrolnej otrzymującej placebo po 90 dniach obserwacji [1].

Podanie konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała w porównaniu do placebo w ramach leczenia ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywoływało:

- **istotnie statystycznie rzadziej ($p < 0,05$)** następujące działania niepożądane: jakiegokolwiek działania niepożądane (badanie [3]), ostre działania niepożądane (meta-analiza wyników badań [1], [3]),

- **równie często ($p > 0,05$)** następujące działania niepożądane: jakiegokolwiek działania niepożądane [1]; działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, ostre działania niepożądane, poważne działania niepożądane [1], [3]; jakiegokolwiek działania niepożądane, działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, poważne działania niepożądane - meta-analiza wyników badań [1], [3],
po 90 dniach obserwacji.

Należy podkreślić, że **nie odnotowano żadnych zgonów ani rezygnacji z udziału w badaniu w związku z zastosowanym leczeniem** po 90 dniach obserwacji. Nie odnotowano również przypadków odpowiedzi odpornościowej na zastosowany konestat alfa ani na białka królicze. Warto również podkreślić, że zarejestrowaną dawką konestatu alfa stosowanego w analizowanym wskazaniu jest dawka 50 j./kg masy ciała [37].

4. **Wybrane komparatory (technologie opcjonalne): ikatybant [5]-[10], [11]-[13] i koncentrat inhibitora C1 esterazy [14]-[21], [22]-[23], również były istotnie statystycznie bardziej skuteczne w porównaniu do placebo** w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym. **Komparatory (technologie opcjonalne) istotnie częściej niż placebo wywoływały działania niepożądane.**

5. Na podstawie **badań o niższej wiarygodności** [24]-[29] (bez grupy kontrolnej oraz opisowe) stwierdzono, że konestat alfa jest skuteczny w czasie kolejnych ataków obrzęku, niezależnie od ich umiejscowienia, w leczeniu ostrych napadów obrzęku u pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym oraz ma akceptowalny profil bezpieczeństwa i jest dobrze tolerowany przez chorych.

6. Wnioski z niniejszej analizy są zgodne z wnioskami innych autorów, porównujących efektywność kliniczną konestatu alfa w ramach **opracowań wtórnych (badań wtórnych: przeglądów systematycznych, raportów HTA i analiz zbiorczych)** [44]-[55], [61]-[64] oraz bezpieczeństwo w oparciu o publikacje dotyczące dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [37]-[43].

7. **Podsumowując**, konestat alfa jest istotnie statystycznie oraz 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 nie odnotowano poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ani rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, lek nie wywoływał również nieprzewidywanych działań niepożądanych oraz był dobrze tolerowany przez pacjentów w długim okresie leczenia. **Z powyższych względów konestat alfa**

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Ruconest[®] (konestat alfa) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywoływanym niedoborem inhibitora esterazy C1 w porównaniu do: ikatybantu (Firazy[®]), koncentratu inhibitora esterazy C1 (Berinert[®] P). Przegląd systematyczny badań.



(Ruconest[®]) 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 znacznie przewyższają potencjalne ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych.

12. Bibliografia

A. Pierwotne badania klinicznie (potencjalnie przydatne do analizy klinicznej)

Konestat alfa vs placebo

- [1] Wyniki dla badania C1 1205-01 dostarczone przez Zamawiającego (data on file).
- [2] Badanie C1 1205-01: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00225147>, maj 2012.
- [3] Wyniki dla badania C1 1304-01 dostarczone przez Zamawiającego (data on file).
- [4] Badanie C1 1304-01: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00262301>, maj 2012.

Ikatybant vs placebo

- [5] Wyniki dla badania FAST-1 dostarczone przez Zamawiającego (data on file).
- [6] Cicardi M., Banerji A., Bracho F. et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *NEJM*. 2010; 363: 532-541.
- [7] Supplementary Appendix. Cicardi M., Banerji A., Bracho F. et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *NEJM*. 2010; 363: 532-541.
- [8] Protokół badania FAST-1. *NEJM*. 2010; 363: 532-541 (załącznik).
- [9] Badanie FAST-1: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00097695>, maj 2012.
- [10] Banerji A. Clinical efficacy and safety of icatibant: results from the controlled and open-label extension phases of the FAST-1 trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (Suppl. 1): AB166 (Abstract 650).
- [11] Lumry W.R., Li H.H., Levy R.J. et al. 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.
- [12] Lumry W.R., Li H.H., Levy R.J. et al. Results from fast-3: A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of subcutaneous icatibant in patients with acute hereditary angioedema (HAE) attacks [Abstract]. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (2 Suppl. 1): AB1.
- [13] Badanie FAST-3: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00912093>, maj 2012.

Koncentrat ludzkiego inhibitora C1 vs placebo

- [14] Craig T.J., Levy R.J., Wasserman R.L. et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124: 801-808.
- [15] Badanie kliniczne IMPACT1 – NCT00168103.
- [16] Badanie kliniczne IMPACT1 – NCT00168103 (wyniki).
- [17] Bernstein J.A., Ritchie B., Levy R.J. et al. Hereditary angioedema: Validation of the end point time to onset of relief by correlation with symptom intensity. *Allergy Asthma Proc.* 2011; 32: 36-42.
- [18] Bernstein J.A., Levy R.J., Wasserman R.L. et al. Treatment of acute abdominal and facial attacks of hereditary angioedema (HAE) with human C1 esterase inhibitor (C1-INH): results of a global, multicenter, randomized, placebo-controlled, phase II/III study (I.M.P.A.C.T.1). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 795 (Abstract LB16).
- [19] Kiessling P.K., Craig T., Levy R. et al. Treatment of hereditary angioedema with human C1 esterase inhibitor: results of a global, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase II/III dose-finding study of acute abdominal and facial attacks (I.M.P.A.C.T.1). *Clin. Experimental Immunol.* 2008; 154 (Suppl. 1): 143-144, Abstract P220B.
- [20] Craig T.J., Levy R.J., Wasserman R.L. et al. Treatment of HAE with C1 inhibitor in a randomized, placebo-controlled, dose-finding study of acute abdominal and facial attacks (I.M.P.A.C.T.1). 6th C1 Inhibitor Deficiency Workshop Budapest 22-24 May 2009, pp. 28.
- [21] Krassilnikova S., Craig E.T., Craig T.J. Summary of the international, prospective Angioedema C1-inhibitor trials 1 and 2 (IMPACT1 and 2). *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2010; 6: 327-334.

- [22] Kunschak M., Engl W., Martisch F. et al. A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. *Transfusion*. 1998; 38: 540-549.
- [23] Waytes A.T., Rosen F.S., Frank M.M: Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *NEJM*. 1996; 334: 1630-1634.

B. Badania o niższej wiarygodności

Konestat alfa

- [24] 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.
- [25] Wyniki z otwartej fazy badania C1 1205-01 OLE dostarczone przez Zamawiającego (data on file).
- [26] Wyniki z otwartej fazy badania C1 1304-01 OLE dostarczone przez Zamawiającego (data on file).
- [26a] Moldovan D., Reshef A., Fabiani J. et al. 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.
- [27] 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.
- [28] Baboeram A., Relan A., Hack E. et al. Immunogenicity assessment of recombinant human C1INH (rhC1INH). *Allergy*. 2010; 65: 92 (Abstract 1184).
- [29] Porębski G., Bilo B., Obtulowicz K. et al. Rekombinowany C1-inhibitor jest skuteczny w leczeniu ostrych napadów wrodzonego obrzęku naczynioruchowego – opis przypadków. *Przeg. Lek.* 2005; 62: 317-320.

Ikatybant

- [10] Banerji A. Clinical efficacy and safety of icatibant: results from the controlled and open-label extension phases of the FAST-1 trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (Suppl. 1): AB166 (Abstract 650).
- [11] Lumry W.R., Li H.H., Levy R.J. et al. 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.

Koncentrat ludzkiego inhibitora C1

- [30] Craig T.J., Wasserman R.L., Levy R.J. et al. 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.
- [31] Craig T.J., Bewtra A.K., Bahna S.L. et al. 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.
- [32] Kiessling P.K., Levy R., Wasserman R.L. et al. C1 esterase inhibitor standard therapy for acute attacks of hereditary angioedema: interim analysis of an ongoing, perspective, open label study in North America (I.M.P.A.C.T.2). *Clin. Experimental Immunol.* 2008; 154 (Suppl. 1): 143, Abstract P220A.
- [33] Levy R.J., Wasserman R.L., Bewtra A.K. et al. C1 inhibitor in the treatment of 789 acute HAE attacks in an ongoing, prospective, open-label study in North America (I.M.P.A.C.T.2). 6th C1 Inhibitor Deficiency Workshop Budapest 22-24 May 2009, pp. 50.

C. Badania nieopublikowane (w toku)

- [34] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01188564>, maj 2012.
- [35] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01359969>, maj 2012.
- [36] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01397864>, maj 2012.

D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

EMA

- [37] Charakterystyka produktu leczniczego Ruconest®.
- [38] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa.

Inne źródła danych

- [39] Van Doorn MB, Burggraaf J, van Dam T et al.: A phase I study of recombinant human C1 inhibitor in asymptomatic patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2005. 116(4): 876-883.
- [40] 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).
- [41] 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).
- [42] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00261053>, maj 2012.
- [43] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00262288>, maj 2012.

E. Opracowania wtórne (badania wtórne: przeglądy systematyczne, meta-analizy, raporty HTA, analizy zbiorcze)

- [44] Zuraw B., Cicardi M., Levy R.J. et al. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126: 821-827.
- [45] Prematta M.J., Prematta T., Craig T.J. Treatment of hereditary angioedema with plasma-derived C1 inhibitor. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2008; 4: 975-982.
- [46] Relan A., Haase G., Hack E. et al. Dose justification for recombinant human C1INH for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *Allergy.* 2010; 65: 92 (Abstract 1186).
- [47] National Horizon Scanning Centre. Conestat alfa (Ruconest®) for acute hereditary angioedema. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). Horizon Scanning Technology Briefing. 2010, June.
- [48] CHMP assessment report. Ruconest. 24 June 2010.
- [49] Caballero T., Farkas H., Bouillet L. et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129: 308-320.
- [50] Caballero T., Baeza M.L., Cabanas R. et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, Epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms and diagnosis. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2011; 21: 333-347.
- [51] Caballero T., Baeza M.L., Cabanas R. et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2011; 21: 422-441.
- [52] Sardana N., Craig T.J. Recent advances in management and treatment of hereditary angioedema. *Pediatrics.* 2011; 128: 1173-1180.
- [53] Zuraw B.L., Christiansen S.C. New promise and hope for treating hereditary angioedema. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2008; 17: 697-706.
- [54] Frank M.M. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VI: novel therapies for hereditary angioedema. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100 (1 Suppl. 2): S23-29.
- [55] 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.
- [56] Malbran A., Li H.H. Efficacy of icatibant for cutaneous and abdominal attacks of type I and II hereditary angioedema: A pooled analysis of three phase III trials. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (2 Suppl. 1: AB218, abstract 823).

- [57] Farkas H., Riedl M. Efficacy of Icatibant in Non-Laryngeal Attacks of Type I and II Hereditary Angioedema: Integrated Results from Three Phase III Trials. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (2 Suppl. 1): AB218; abstract 820.
- [58] Lumry W., Ritchie B., Bas M. Efficacy of Icatibant in Laryngeal Attacks of Type I and II Hereditary Angioedema (HAE): A Pooled Analysis of Three Phase III Trials. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (2 Suppl. 1): AB218, abstract 821.
- [59] Reshef A., Levy R., Craig T. et al. Efficacy of Icatibant is Consistent by Attack Frequency and Baseline Severity in the Treatment of Type I and II Hereditary Angioedema (HAE) Attack. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (2 Suppl. 1): (AB218), abstract 822.
- [60] Riedl M. Icatibant, a selective bradykinin B₂ receptor antagonist, proves effective and safe in treating the symptoms of hereditary angioedema (HAE) attacks. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: S103 (Abstract 398).
- [61] Moldovan D., Levy R.J., Visscher S. et al. Interim results from ongoing open-label studies with recombinant C1 inhibitor (Rhucin; rC1INH) for treatment of patients with acute attacks of hereditary angioedema. 6th C1 Inhibitor Deficiency Workshop Budapest 22-24 May 2009, pp. 56.
- [62] Bernstein I.L. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, II: historical perspective of non-histamine-induced angioedema. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100 (1 Suppl. 2): S2-6.
- [63] Davis A.E. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, III: mechanisms of hereditary angioedema. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100 (1 Suppl. 2): S7-12.
- [64] Bernstein J.A. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VIII: current status of emerging therapies. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100 (1 Suppl. 2): S41-46.

F. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

- [65] Kaplan A.P., Joseph K. The bradykinin-forming cascade and its role in hereditary angioedema. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104: 193-204.
- [66] Kalfus I., Tillotson G.S., Zuraw B. C1 inhibitor in the treatment of laryngeal attacks of hereditary angioedema (hae). *Chest.* 2009; 136: 44S.
- [67] Piller L.B., Ford C.E., Davis B.R. et al. Incidence and predictors of angioedema in elderly hypertensive patients at high risk for cardiovascular disease: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J. Clin. Hypert. (Greenwich, Conn.)* 2006; 8: 649-656.
- [68] Gwynn C.M. Therapy in hereditary angioneurotic oedema. *Arch. Dis. Child.* 1974; 49: 636-640.
- [69] Beck P., Willis D., Davies G.T. et al. A family study of hereditary angioneurotic oedema. *Quart. J. Med.* 1973; 42: 317-339.
- [70] Bas M., Bier H., Greve J. et al. Novel pharmacotherapy of acute hereditary angioedema with bradykinin B₂-receptor antagonist icatibant. *Allergy.* 2006; 61: 1490-1492.
- [71] Martinez-Saguer I., Cicardi M., Aygren-Prsn E. et al. Pharmacokinetic berinert P study of subcutaneous versus intravenous administration in subjects with moderate hereditary angioedema - The passion study [Abstract]. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (2 Suppl. 1): AB257.
- [72] Lane C.J., Grant J.A., Dougherty D. 3rd. Life with hereditary angioedema: then and now. *Postgrad Med.* 2012; 124: 144-151.
- [73] Longhurst H., Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet.* 2012; 379: 474-481.
- [74] Bernstein J.A. Update on angioedema: evaluation, diagnosis, and treatment. *Allergy Asthma Proc.* 2011; 32: 408-412.
- [75] Banerji A. Hereditary angioedema: classification, pathogenesis, and diagnosis. *Allergy Asthma Proc.* 2011; 32: 403-407.
- [76] Ciaccio C.E. Angioedema: an overview and update. *Mo. Med.* 2011; 108: 354-357.
- [77] Thomas M.C., Shah S. New treatment options for acute edema attacks caused by hereditary angioedema. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2011; 68: 2129-2138.

- [78] Tourangeau L.M., Zuraw B.L. The new era of C1-esterase inhibitor deficiency therapy. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2011; 11: 345-351.
- [79] Zeerleder S. C1-inhibitor: more than a serine protease inhibitor. *Semin. Thromb. Hemost.* 2011; 37: 362-374.
- [80] Parikh N., Riedl M.A. New therapeutics in C1INH deficiency: a review of recent studies and advances. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2011; 11: 300-308.
- [81] Parish L.C. Hereditary angioedema: diagnosis and management-a perspective for the dermatologist. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011; 65: 843-850.
- [82] Varga L., Farkas H. rhC1INH: a new drug for the treatment of attacks in hereditary angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2011; 7: 143-153.
- [83] Antoniu SA. Therapeutic approaches in hereditary angioedema. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2011; 41: 114-122.
- [84] Riedl MA. Update on the acute treatment of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2011; 32: 11-16.
- [85] Khan D.A. Hereditary angioedema: Historical aspects, classification, pathophysiology, clinical presentation, and laboratory diagnosis. *Allergy Asthma Proc.* 2011; 32: 1-10.
- [86] Johnston D.T. Diagnosis and management of hereditary angioedema. *J. Am. Osteopath Assoc.* 2011; 111: 28-36.
- [87] Anon J.B. Hereditary angioedema: a clinical review for the otolaryngologist. *Ear Nose Throat J.* 2011; 90: 32-39.
- [88] Cicardi M., Zanichelli A. Replacement therapy with C1 esterase inhibitors for hereditary angioedema. *Drugs Today (Barc).* 2010; 46: 867-874.
- [89] Nzeako U.C. Diagnosis and management of angioedema with abdominal involvement: a gastroenterology perspective. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16: 4913-4921.
- [90] Banerji A. Current treatment of hereditary angioedema: An update on clinical studies. *Allergy Asthma Proc.* 2010; 31: 398-406.
- [91] Firszt R., Frank M.M. An overview of novel therapies for acute hereditary angioedema. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2010; 11: 383-388.
- [92] Davis A.E. 3rd, Lu F., Mejia P. C1 inhibitor, a multi-functional serine protease inhibitor. *Thromb. Haemost.* 2010; 104: 886-893.
- [93] Morcavallo P.S., Leonida A., Rossi G. et al. Hereditary angioedema in oral surgery: overview of the clinical picture and report of a case. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2010; 68: 2307-2311.
- [94] Nagy N., Grattan C.E., McGrath J.A. New insights into hereditary angio-oedema: Molecular diagnosis and therapy. *Australas. J. Dermatol.* 2010; 51: 157-162.
- [95] Maurer M., Magerl M. Hereditary angioedema: an update on available therapeutic options. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2010; 8: 663-672.
- [96] Ebo D.G., Verweij M.M., De Knop K.J. et al. Hereditary angioedema in childhood: an approach to management. *Paediatr. Drugs.* 2010; 12: 257-268.
- [97] Cicardi M., Zanichelli A. Angioedema due to C1 inhibitor deficiency in 2010. *Intern. Emerg. Med.* 2010; 5: 481-486.
- [98] Levy J.H., Freiburger D.J., Roback J. Hereditary angioedema: current and emerging treatment options. *Anesth. Analg.* 2010; 110: 1271-1280.
- [99] Van Sickels N.J., Hunsaker R.B., Van Sickels J.E. Hereditary angioedema: treatment, management, and precautions in patients presenting for dental care. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2010; 109: 168-172.
- [100] Papadopoulou-Alataki E. Upper airway considerations in hereditary angioedema. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 10: 20-25.
- [101] Weis M. Clinical review of hereditary angioedema: diagnosis and management. *Postgrad. Med.* 2009; 121: 113-120.
- [102] Christiansen S.C., Zuraw B.L. Update on therapeutic developments for hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30: 500-505.
- [103] Frigas E., Park M.A. Acute urticaria and angioedema: diagnostic and treatment considerations. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2009; 10: 239-250.

- [104] Szema A.M., Paz G., Merriam L. et al. Modern preoperative and intraoperative management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30: 338-342.
- [105] Banerji A., Sheffer A.L. The spectrum of chronic angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30: 11-16.
- [106] Cugno M., Zanichelli A., Foieni F. et al. C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress. *Trends Mol. Med.* 2009; 15: 69-78.
- [107] Reshef A., Leibovich I., Goren A. Hereditary angioedema: new hopes for an orphan disease. *Isr. Med. Assoc. J.* 2008; 10: 850-855.
- [108] Epstein T.G., Bernstein J.A. Current and emerging management options for hereditary angioedema in the US. *Drugs.* 2008; 68: 2561-2573.
- [109] Turcu A.F., White J.A., Kulaga M.E. et al. Calcium channel blocker-associated small bowel angioedema. *J. Clin. Gastroenterol.* 2009; 43: 338-341.
- [110] Krassilnikova S.I., Nikiforov Y.S., Craig T.J. Treatment of hereditary angioedema: current perspectives. *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* 2008; 2: 166-174.
- [111] Muszyńska A., Fal A.M. Hereditary angioedema—treatment. *Pol. Merkur. Lekarski.* 2008; 25: 94-96.
- [112] Zuraw B.L. Clinical practice. Hereditary angioedema. *NEJM.* 2008; 359: 1027-1036.
- [113] Temiño V.M., Peebles R.S. Jr. The spectrum and treatment of angioedema. *Am. J. Med.* 2008; 121: 282-286.
- [114] Longhurst H. Rhucin, a recombinant C1 inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and cerebral ischemia. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2008; 9: 310-323.
- [115] Frank M.M. Hereditary angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121 (2 Suppl.): S398-401.
- [116] Bowen T., Cicardi M., Bork K. et al. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100 (1 Suppl. 2): S30-40.
- [117] Merk H.F. Angioedema. *Hautarzt.* 2007; 58: 1041-1045.
- [118] Cicardi M., Zingale L., Zanichelli A. et al. Established and new treatments for hereditary angioedema: An update. *Mol. Immunol.* 2007; 44: 3858-3861.
- [119] Farkas H., Varga L., Széplaki G. et al. Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics.* 2007; 120: e713-722.
- [120] Lock R.J., Gompels M.M. C1-inhibitor deficiencies (hereditary angioedema): where are we with therapies? *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2007; 7: 264-269.
- [121] Kozowicz M., Kordys-Darmolińska B., Kasznia-Kocot J. et al. Hereditary angioedema in a 16-year-old girl. *Wiad. Lek.* 2006; 59: 869-872.
- [122] Longhurst H.J., Bork K. Hereditary angioedema: causes, manifestations and treatment. *Br. J. Hosp. Med. (Lond).* 2006; 67: 654-657.
- [123] Zuraw B.L. Novel therapies for hereditary angioedema. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2006; 26: 691-708.
- [124] Frank M.M. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management in the United States. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2006; 26: 653-668.
- [125] Sachse M.M., Khachemoune A., Guldbakke K.K. et al. Hereditary angioedema. *J. Drugs Dermatol.* 2006; 5: 848-852.
- [126] Bas M., Hoffmann T.K., Kojda G. Evaluation and management of angioedema of the head and neck. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2006; 14: 170-175.
- [127] Frank M.M. Hereditary angioedema. *Curr. Opin. Pediatr.* 2005; 17: 686-689.
- [128] Bracho F.A. Hereditary angioedema. *Curr. Opin. Hematol.* 2005; 12: 493-498.
- [129] Zuraw B.L. Current and future therapy for hereditary angioedema. *Clin. Immunol.* 2005; 114: 10-16.
- [130] Bowen T., Cicardi M., Farkas H. et al. Canadian 2003 International Consensus Algorithm For the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 629-637.
- [131] Maeda S., Miyawaki T., Nomura S. et al. Management of oral surgery in patients with hereditary or acquired angioedemas: review and case report. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2003; 96: 540-543.

- [132] Ritchie B.C. Protease inhibitors in the treatment of hereditary angioedema. *Transfus. Apher. Sci.* 2003; 29: 259-267.
- [133] Bork K., Barnstedt S.E. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J. Am. Dent. Assoc.* 2003; 134: 1088-1094.
- [134] Fay A., Abinun M. Current management of hereditary angio-oedema (C1 esterase inhibitor deficiency). *J. Clin. Pathol.* 2002; 55: 266-270.
- [135] Nzeako U.C., Frigas E., Tremaine W.J. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 2417-2429.
- [136] Bork K., Siedlecki K., Bosch S. et al. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin. Proc.* 2000; 75: 349-354.
- [137] Karlis V., Glickman R.S., Stern R. et al. Hereditary angioedema: case report and review of management. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 1997; 83: 462-464.
- [138] Khalife H., Riethmuller D., Roth P. et al. Hereditary angioneurotic edema in gynecology-obstetrics. Management. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. 1996; 25: 559-567.
- [139] Greaves M., Lawlor F. Angioedema: manifestations and management. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991; 25: 155-161; discussion 161-165.
- [140] Laurent J., Lagrue G. [Hereditary angioneurotic edema. Recent progress in diagnosis and treatment. Importance of a national registry]. *Allerg. Immunol. (Paris)*. 1991; 23: 5-9.
- [141] Sim T.C., Grant J.A. Hereditary angioedema: its diagnostic and management perspectives. *Am. J. Med.* 1990; 88: 656-664.
- [142] Atkinson J.P. Diagnosis and management of hereditary angioedema (HAE). *Ann. Allergy*. 1979; 42: 348-352.
- [143] Hack C.E., Relan A., Van Amersfoort E.S. et al. Target levels of functional C1-inhibitor in hereditary angioedema. *Allergy: Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 67: 123-130.
- [144] Craig T.J., Wasserman R.L., Levy R.J. et al. Prospective study of rapid relief provided by C1 esterase inhibitor in emergency treatment of acute laryngeal attacks in hereditary angioedema. *J. Clin. Immunol.* 2010; 30: 823-829.
- [145] Bork K. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch. Int. Med.* 2001; 161: 714-718.
- [146] Bethune C.A., Gompels M.M., Spickett G.P. et al. A case of angioedema of the lip. *CPD Bull. Immunol. Allergy*. 2000; 1: 62-63.
- [147] Parada A. Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality (formerly CAHTA). Conestat alpha in hereditary angiodema. Barcelona: Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality (CAHIAQ -formerly CAHTA). <http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/html/en/dir404/index.html>, maj 2012.
- [148] Floccard B., Crozon J., Rimmelé T. et al. Management of bradykinin-mediated angioedema. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2011; 30: 578-588.
- [149] Bork K. Recurrent angioedema and the threat of asphyxiation. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2010; 107: 408-414.
- [150] Chung J.Y., Kim M. Migraine-like headache in a patient with complement 1 inhibitor deficient hereditary angioedema. *J. Korean Med. Sci.* 2012; 27: 104-106.
- [151] Rohdenberg P., Shetty P., Jang T. Short answer question case series: a fatal case of swelling. *Emerg. Med. J.* 2012; 29: 84-85.
- [152] Greve J., Hoffmann T.K., Schuler P. et al. Successful long-term treatment with the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant in a patient with hereditary angioedema. *Int. J. Dermatol.* 2011; 50: 1294-1295.
- [153] Kesim B., Uyguner Z.O., Gelincik A. et al. The Turkish Hereditary Angioedema Pilot Study (TURHAPS): the first Turkish series of hereditary angioedema. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2011; 156: 443-450.
- [154] Komen D.J., Doorn M.B., Zeegelaar J.E. A 22 year old man with acute genital oedema and a swollen ankle. *BMJ*. 2011; 343: d3132.
- [155] Verdi M., Shaker M. An update on hereditary angioedema. *Adv. Emerg. Nurs. J.* 2011; 33: 163-178.

- [156] Richman M.J., Talan D.A., Lumry W.R. Treatment of laryngeal hereditary angioedema. *J. Emerg. Med.* 2012; 42: 44-47.
- [157] Baliga M., Ramanathan A., Bhambar R.S. Angioedema triggered by pulp extirpation-a case report. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2011; 15: 253-255.
- [158] Morcavallo P.S., Leonida A., Rossi G. et al. Hereditary angioedema in oral surgery: overview of the clinical picture and report of a case. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2010; 68: 2307-2311.
- [159] Hippe V., Strehl J.W., Fieke J. et al. 62-year-old patient with abdominal pain and ascites. Angioneurotic edema (C1 esterase inhibitor deficiency). *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2010; 135: 1547-1578.
- [160] Szema A.M. Angioedema in a child with a liver transplant, intussusception, and normal c4 levels. *Allergy Asthma Proc.* 2010; 31: e63-66.
- [161] Yazawa T., O'higashi T., Daijo H. et al. Anesthesia management for emergency laparotomy in a pediatric patient with suspected hereditary angioedema. *J. Anesth.* 2010; 24: 121-123.
- [162] Jorge A.S., Dortas S.D., Valle S.O. et al. Hereditary angioedema and chronic urticaria: is there a possible association? *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2009; 19: 327-328.
- [163] Libert N., Schérier S., Dubost C. et al. Anaesthetic management of vaginal delivery in a parturient with C1 esterase deficiency. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2009; 28: 375-380.
- [164] Wakisaka M., Shuto M., Abe H. et al. Computed tomography of the gastrointestinal manifestation of hereditary angioedema. *Radiat. Med.* 2008; 26: 618-621.
- [165] Er F., Nia A.M., Erdmann E. 67-year-old patient with speech disorder and dysphagia. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2008; 133: 2463-2464.
- [166] Nagler R., Muska E., Laster Z. Induced acute hereditary angioedema: a life-threatening condition. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2008; 66: 1287-1289.
- [167] Zingale L.C., Zanichelli A., Deliliers D.L. et al. Successful resolution of bowel obstruction in a patient with hereditary angioedema. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 20: 583-587.
- [168] Sanchez A., Ecochard A., Maestracci M. et al. Hereditary angioedema causing colocolic intussusception. *Arch. Pediatr.* 2008; 15: 271-274.
- [169] Serrano C., Guilarte M., Tella R. et al. Oestrogen-dependent hereditary angio-oedema with normal C1 inhibitor: description of six new cases and review of pathogenic mechanisms and treatment. *Allergy.* 2008; 63: 735-741.
- [170] Rice S., Cochrane T.J., Millwaters M. et al. Emergency management of upper airway angio-oedema after routine dental extraction in a patient with C1 esterase deficiency. *Br. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2008; 46: 394-396.
- [171] Hissaria P., Lim S.W., Hui C.H. et al. Angioedema, lymphoproliferative disorder and angiotensin-converting enzyme inhibitors: masking of diagnosis by corticosteroids. *Intern. Med. J.* 2007; 37: 650-653.
- [172] Chawla S., Riederer M. Angioedema. *Clin. Pediatr. (Phila).* 2007; 46: 748-751.
- [173] Yano C., Ota A., Nakagawa H. A case of angioedema associated with decreased C1 inhibitor activity. *Allergol. Int.* 2007; 56: 309-311.
- [174] Lin J.H., Casillas A.M., Sattar S. C1-esterase inhibitor autoantibodies in a patient with acute tongue swelling. *Allergy Asthma Proc.* 2007; 28: 93-96.
- [175] Bouillet L., Ponard D., Rousset H. et al. A case of hereditary angio-oedema type III presenting with C1-inhibitor cleavage and a missense mutation in the F12 gene. *Br. J. Dermatol.* 2007; 156: 1063-1065.
- [176] Lahiri M., Lim A.Y. Angioedema and systemic lupus erythematosus--a complementary association? *Ann. Acad. Med. Singapore.* 2007; 36: 142-145.
- [177] Dehne M.G., Zimmer M., Deisz R. et al. Angioedema caused by C1-esterase inhibitor deficiency or ACE inhibitors? *Anaesthesist.* 2007; 56: 335-336, 338.
- [178] Williams Y., Byrne G., Lynch S. et al. Type II hereditary angioedema: presenting as food allergy. *Dig. Dis. Sci.* 2007; 52: 353-356.
- [179] Baraza W., Garner J.P., Amin S.N. Hereditary angioedema-a forgotten cause of the 'medical' acute abdomen. *Int. J. Colorectal. Dis.* 2007; 22: 1415-1416.

- [180] Guarino S., Perricone C., Guarino M.D. et al. Gonadal mosaicism in hereditary angioedema. *Clin. Genet.* 2006; 70: 83-85.
- [181] Nathani F., Sullivan H., Churchill D. Pregnancy and C1 esterase inhibitor deficiency: a successful outcome. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2006; 274: 381-384.
- [182] Huang Y.T., Lin Y.Z., Wu H.L. et al. Hereditary angioedema: a family study. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2005; 23: 227-233.
- [183] Bork K., Gül D., Dewald G. Hereditary angio-oedema with normal C1 inhibitor in a family with affected women and men. *Br. J. Dermatol.* 2006; 154: 542-545.
- [184] Minville V., Saada J., Cartron G. et al. Caesarean section in a parturient with C1 esterase inhibitor deficiency (angioneurotic oedema). *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2006; 25: 315-316.
- [185] El-Hachem C., Amior M., Guillot M. et al. Hereditary angioneurotic edema: a case report in a 3-year-old child. *Arch. Pediatr.* 2005; 12: 1232-1236.
- [186] Fiedler E., Hellmann A., Marsch W.C. et al. Angioedema in hereditary deficiency of complement factor 1 esterase inhibitor and alpha 1-antitrypsin. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2005; 130: 150-152.
- [187] O'Bier A., Muñiz A.E., Foster R.L. Hereditary angioedema presenting as epiglottitis. *Pediatr. Emerg. Care.* 2005; 21: 27-30.
- [188] Ohsawa I., Satomura A., Fuke Y. et al. Worsening fluid retention in a patient with hereditary angioedema and end-stage renal disease. *Intern. Med.* 2004; 43: 708-712.
- [189] Santaella M.L., Martínó A. Hereditary and acquired angioedema: experience with patients in Puerto Rico. *P. R. Health Sci. J.* 2004; 23: 13-18.
- [190] Karim Y., Griffiths H., Deacock S. Normal complement C4 values do not exclude hereditary angioedema. *J. Clin. Pathol.* 2004; 57: 213-214.
- [191] Ergin H., Başkan M., Akalin N. et al. A case of hereditary angioedema with recurrent arthritis, erythema marginatum-like rash and chest pain. *Turk. J. Pediatr.* 2003; 45: 261-264.
- [192] Bork K., Barnstedt S.E. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J. Am. Dent. Assoc.* 2003; 134: 1088-1094.
- [193] Roberts A., Shah M., Chapple I.L. C-1 esterase inhibitor dysfunction localised to the periodontal tissues: clues to the role of stress in the pathogenesis of chronic periodontitis? *J. Clin. Periodontol.* 2003; 30: 271-277.
- [194] Farkas H., Visy B., Fekete B. et al. Association of celiac disease and hereditary angioneurotic edema. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 2682-2683.
- [195] Seth A.K., Nair V., Singh J. et al. Hereditary angioedema with recurrent abdominal pain. *Indian J. Gastroenterol.* 2002; 21: 82-83.
- [196] Wellwood J., Taylor K., Wright S. et al. Angioedema in the emergency department: a presentation of lymphoma. *Emerg. Med. (Fremantle).* 2001; 13: 465-468.
- [197] Aziz S.R., Tin P. Spontaneous angioedema of oral cavity after dental impressions. *N. Y. State Dent. J.* 2002; 68: 42-45.
- [198] Steinbach O., Schweder R., Freitag B. C1-esterase inhibitor in ACE inhibitor-induced severe angioedema of the tongue. *Anaesthesiol. Reanim.* 2001; 26: 133-137.
- [199] Berkun Y., Shalit M. Hereditary angioedema first apparent in the ninth decade during treatment with ACE inhibitor. *Ann. Allergy Asthma. Immunol.* 2001; 87: 138-139.
- [200] Dirks K., Deuerling J., Lutz H. Sonography in hereditary angioedema: typical findings demonstrated by the example of 3 cases. *Ultraschall. Med.* 2001; 22: 186-190.
- [201] Liekenbröcker T., Körner M., Kapp A. et al. Hereditary C1 esterase inhibitor deficiency type I. Divergence of clinical symptoms and laboratory chemical findings. *Hautarzt.* 2001; 52: 434-438.
- [202] Sadeghi N., Van Daele D., Hainaux B. et al. Hereditary angio-edema involving the gastrointestinal tract: CT findings. *Eur. Radiol.* 2001; 11: 99-101.

- [203] Neri S., Ierna D., Sfogliano L. Unusual manifestations of hereditary angioedema. *Eur. J. Emerg. Med.* 2000; 7: 111-112.
- [204] McGlinchey P.G., McCluskey D.R. Hereditary angioedema precipitated by estrogen replacement therapy in a menopausal woman. *Am. J. Med. Sci.* 2000; 320: 212-213.
- [205] Burak K.W., May G.R. C1 inhibitor deficiency and angioedema of the small intestine masquerading as Crohn's disease. *Can. J. Gastroenterol.* 2000; 14: 349-351.
- [206] Freeman H.J. Hereditary angioneurotic edema and familial Crohn's disease. *Can. J. Gastroenterol.* 2000; 14: 337-339.
- [207] Elnicki D.M. Hereditary angioedema. *South. Med. J.* 1992; 85: 1084-1090.
- [208] Singh Y.N., Chanana B.B., Kumar A. et al. Hereditary angioedema in a family. *J. Assoc. Physicians India.* 1992; 40: 270-271.
- [209] Ruddy S. Hereditary angioedema. Undersuspected, underdiagnosed. *Hosp. Pract. (Off Ed).* 1988; 23: 91-96, 99-100, 105-106.
- [210] Legendre M., Chiche J.F., Molina C. et al. Respiratory manifestations in hereditary angioneurotic edema. *Rev. Pneumol. Clin.* 1985; 41: 251-258.
- [211] Bork K., Witzke G., Artmann K. et al. Interaction between C1-INA, coagulation, fibrinolysis and kinin system in hereditary angioneurotic edema (HANE) and urticaria. *Arch. Dermatol. Res.* 1984; 276: 375-380.
- [212] El-Ghazali A.M. Hereditary angioneurotic oedema. *J. Laryngol. Otol.* 1980; 94: 1075-1079.
- [213] Löhle E., Mann W. Hereditary angioneurotic edema (author's transl). *HNO.* 1980; 28: 305-307.
- [214] Delfino J.J., Sclaroff A., Giglio J.A. et al. Management of a patient with hereditary angioneurotic edema. *J. Oral. Surg.* 1978; 36: 890-892.
- [215] Frank M.M. Hereditary angioedema. *Curr. Opin. Pediatr.* 2005; 17(6): 686-689.
- [216] Jacobs J. Recurrent attacks of hereditary angioedema: a case of delayed diagnosis. *Allergy Asthma Proc.* 2011; 32 (Suppl. 1): S23-26.
- [217] Lumry W.R. Hereditary angioedema: a case of near fatal laryngeal swelling in a 41-year-old woman. *Allergy Asthma Proc.* 2011; 32 (Suppl. 1): S13-15.
- [218] Janardhanan D., Nair S., Subramanian T.S. Recurrent abdominal pain due to hereditary angioedema. *Indian J. Pediatr.* 2007; 74: 83-84.
- [219] Hsieh F.H., Sheffer A.L. Episodic swelling in a pregnant woman from Bangladesh: evaluation and management of angioedema in pregnancy. *Allergy Asthma Proc.* 2002; 23: 157-161.
- [220] Dinkel H.P., Maroske J., Schrod L. Sonographic appearances of the abdominal manifestations of hereditary angioedema. *Pediatr. Radiol.* 2001; 31: 296-298.
- [221] Kemp J.G., Craig T.J. Variability of prodromal signs and symptoms associated with hereditary angioedema attacks: a literature review. *Allergy Asthma Proc.* 2009 Sep-Oct;30(5):493-9.
- [222] Farkas H., Harmat G., Füst G. et al. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2002; 13: 153-161.
- [223] Cicardi M., Bork K., Caballero T., et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy.* 2012; 67: 147-157.
- [224] Fain O. Conestat alpha: effective but not practical. *Rev Prat.* 2011; 61 (9 Suppl.): S5-6.
- [225] Bouilland O., Schoenlaub P. Hereditary angioedema. *Rev Prat.* 2012; 62: 26.
- [226] Maskatia Z.K., Orson F.M. Delayed diagnosis of hereditary angioedema. *Am. J. Med. Sci.* 2010; 340: 82-83.
- [227] Seifarth A., Mangold N., Bücklein W. Case report of a rare cause of acute abdomen. *Rofo.* 2009; 181: 697-699.
- [228] Montalto M., Ancarani F., Santoro L. et al. Gastrointestinal involvement in a case of hereditary angioedema: could the early weaning have had a role? *Am. J. Med. Sci.* 2007; 334: 231-233.
- [229] Fain O. Hereditary angioedema C1 inhibitor deficiency. *Rev. Prat.* 2007; 57: 591.

- [230] Ricketti A.J., Cleri D.J., Ramos-Bonner L.S. et al. Hereditary angioedema presenting in late middle age after angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2007; 98: 397-401.
- [231] Matesic D., Fernández Pérez E.R., Vlahakis N.E. et al. Acute pancreatitis due to hereditary angioedema. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97: 611-614.
- [232] Steiss J.O., Maysen P., Gortner L. et al. Hereditary deficiency of C1-esterase inhibitor presenting with recurrent abdominal pain. *Klin. Padiatr.* 2002; 214: 20-21.
- [233] Yilmaz M., Kendirli S.G., Altıntaş D. et al. Hereditary angioedema: case report of a family. *Turk. J. Pediatr.* 2000; 42: 230-233.

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [234] Bucher H.C., Guyatt G.H., Griffith L.E. et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in metaanalysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997; 50: 683-691.
- [235] Agencja Oceny Technologii Medycznych. www.aotm.gov.pl. Kwiecień 2009.
- [236] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*. 2011.03. wersja 5.1.0.
- [237] Rozporządzenie Ministra Zdrowia, <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625>, maj 2012.
- [238] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna*. 2008.
- [239] Muszyńska A., Janocha E., Fal A.M. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – patofizjologia, genetyka, objawy kliniczne. *Pol. Merk. Lek.* 2008, XXV, 145: 90-93.
- [240] Muszyńska A., Fal A.M. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – leczenie. *Pol. Merk. Lek.* 2008, 145: 94-96.
- [241] Obtulowicz K. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy. *Alergia, choroby alergiczne, astma*. tom 2. W: Fal A. (red). Kraków: Wyd. Medycyna Praktyczna. 2011, s.313-320.
- [242] Obtulowicz K, Porębski G., Bilo B. et al. Przebieg wrodzonego obrzęku naczynioruchowego z niedoboru C1 inhibitora u kobiet podczas ciąży i porodu. *AAI*. 2008, 13(2): 91-99.
- [243] Obtulowicz K. Obrzęk naczynioruchowy – trudny problem kliniczny. *Alerg. Astma Immunol.* 2006, 11 (1): 166-171.
- [244] Bowen T., Cicardi M., Farkas H., et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2010, 6(1): 24.
- [245] Craig T., Riedl M., Dykewicz M.S., et al. When is prophylaxis for hereditary angioedema necessary? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009, 102(5): 366-372.
- [246] <http://www.hae.org.pl/> (stan na 12.05.2012).
- [247] Gompels M.M., Lock R.J., Abinum M., et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin. Exp. Immunol.* 2005, 139: 379-394.
- [248] Bork K., Barnstedt S.E. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J. Am. Dent. Assoc.* 2003, 134(8): 1088-1094.
- [249] Lunn M.L., Santos C.B., Craig T.J. Is there a need for clinical guidelines in the United States for the diagnosis of hereditary angioedema and the screening of family members of affected patients? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010, 104: 211-214.
- [250] Zuraw B.L. Hereditary angioedema. *N. Engl. J. Med.* 2008, 359: 1027-1036.
- [251] Lumry W.R., Castaldo A.J., Vernon M.K., et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc.* 2010, 31: 407-414.

- [252] Gower R.G., Busse P.J., Aygören-Pürsün E., et al. Hereditary Angioedema Caused By C1-Esterase Inhibitor Deficiency: A Literature-Based Analysis and Clinical Commentary on Prophylaxis Treatment Strategies. *WAO Journal*. 2011 Volume 4(2): S9-S21.
- [253] Obtulowicz K. Sprawozdanie z konferencji międzynarodowej ekspertów ds. Hereditary Angioedema. *Alergologia Immunologia*. 2010, 7: 3/4.
- [254] Zilberberg M.D., 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.
- [255] Orphanet Report Series: Rare Diseases collection. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. May 2011, nr 1, /www.orpha.net.
- [256] Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne; www.nfz.gov.pl (data ostatniej aktualizacji: 25 maja 2012 roku).
- [257] Charakterystyka produktu Leczniczego Firazyr®.
- [258] Charakterystyka dla ogółu społeczeństwa EPAR - Berinert® P.
- [259] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) stosowanego w terapii ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego opracowana przez Centrum HTA Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. komandytowa.
- [260] Opinia eksperta – Profesor Krystyny Obtulowicz, kierownika Zakładu Alergologii Klinicznej i Środowiskowej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.
- [261] Newman S.C. *Biostatistical methods in epidemiology*. John Wiley & sons, Inc, 2001. str. 206-218.
- [262] Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych.
- [263] Ofierska-Sujkowska G., Jagodzińska-Kalinowska K., Matuszewicz W. et al. Choroby rzadkie i sieroce produkty lecznicze ocena dostępności do leczenia w Polsce. *Lek w Polsce*. 2012; 03: 26-33.
- [264] Bowen T., Brosz J., Brosz K., et al. Management of hereditary angioedema: 2010 Canadian approach. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2010, 6: 20.
- [265] *Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy ASCIA*: Katelaris C., Wong M., Baumgart K., et al. ASCIA Position Paper on Hereditary Angioedema 2010.
- [266] Caballero T., Baeza M.L., Cabanas R. et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol*. 2011; 21: 422-441.
- [267] Zilberberg M.D., Nathanson B.H., Jacobsen T. et al. Descriptive epidemiology of hereditary angioedema emergency department visits in the United States, 2006-2007. *Allergy Asthma Proc*. 2011; 32: 390-394.
- [268] *Haute Autorité de Santé*, Commission de la Transparence - Avis – Ruconest 2100 UI, poudre pour solution injectable – 9 mars 2011.
- [269] Bygum A., Aygoren-Pürsün E., Caballero T. et al. The hereditary angioedema burden of illness in Europe (HAE-BOIS-Europe): background and methodology. *BMC Dermatology*. 2012; 12: 1-20.
- [270] Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku. Opis świadczenia: kwalifikacja i weryfikacja leczenia chorób ultraradkich.

13. Spis tabel, wykresów, schematów

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badań pierwotnych, opracowań wtórnych - badań wtórnych, dodatkowych publikacji oceniających bezpieczeństwo) stosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku w przebiegu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.	40
Tabela 2. Charakterystyka analizowanych badań klinicznych porównujących stosowanie konestatu alfa w porównaniu do placebo [1]-[2], [3]-[4], ikatybantu w porównaniu do placebo [5]-[10], [11]-[13], koncentratu inhibitora C1 esterazy w porównaniu do placebo [14]-[21], [22]-[23] w leczeniu ostrych napadów obrzęku w przebiegu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.....	42
Tabela 3. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w grupie badanej leczonej konestatem alfa w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza mITT) [1], [3].....	46
Tabela 4. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia w grupie badanej leczonej konestatem alfa w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza mITT) [1], [3].....	48
Tabela 5. Mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku (ocena pacjenta na podstawie wizualnej skali analogowej VAS ≥ 20 mm) w grupie badanej leczonej konestatem alfa w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza mITT, analiza PPA) [1], [3].	50
Tabela 6. Mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku (ocena badacza na podstawie 6-stopniowej skali intensywności obrzęku ≥ 1) w grupie badanej leczonej konestatem alfa w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza mITT) [1], [3].....	52
Tabela 7. Mediana czasu do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku (ocena pacjenta na podstawie wizualnej skali analogowej VAS < 20 mm) w grupie badanej leczonej konestatem alfa w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza mITT, analiza PPA) [1], [3].	54
Tabela 8. Mediana czasu do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku (ocena badacza na podstawie 6-stopniowej skali intensywności obrzęku ≤ 1) w grupie badanej leczonej konestatem alfa w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza mITT) [1], [3].....	56
Tabela 9. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w grupie badanej leczonej konestatem alfa w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (populacja bezpieczeństwa) [1], [3].	58
Tabela 10. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa w grupie badanej leczonej konestatem alfa w dawce 50 j./kg lub 100 j./kg masy ciała w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [1], [3].	65
Tabela 11. Mediana czasu do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta w grupie badanej leczonej ikatybantem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza ITT) [5], [6], [10].....	75
Tabela 12. Mediana czasu do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta w grupie badanej leczonej ikatybantem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza ITT) [11], (analiza <i>post hoc</i>) [6], [7].	77
Tabela 13. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w grupie badanej leczonej ikatybantem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza ITT) [11].	78

Tabela 14. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie pacjenta w grupie badanej leczonej ikatybantem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza ITT) [5], [6], [10], [11].	80
Tabela 15. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie badacza w grupie badanej leczonej ikatybantem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza ITT) [5], [6], [11].	82
Tabela 16. Mediana czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku w grupie badanej leczonej ikatybantem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza ITT) [6], [10], [11].	84
Tabela 17. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w grupie badanej leczonej ikatybantem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza ITT) [6].	85
Tabela 18. Liczba i odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie intensywności obrzęku względem oceny początkowej w grupie badanej leczonej ikatybantem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza <i>post hoc</i>) [7], [10].	86
Tabela 19. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła konieczność zastosowania terapii ratunkowej w grupie badanej leczonej ikatybantem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza ITT) [6], [11].	88
Tabela 20. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie pacjenta (w 8-stopniowej skali intensywności obrzęku) w grupie badanej leczonej ikatybantem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza ITT) [11].	90
Tabela 21. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie badacza (w 8-stopniowej skali intensywności obrzęku) w grupie badanej leczonej ikatybantem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza ITT) [11].	91
Tabela 22. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy poszczególnych objawów (obrzęku skóry, bólu skóry, bólu brzucha) w grupie badanej leczonej ikatybantem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza ITT) [11], (analiza <i>post hoc</i>) [5], [7].	93
Tabela 23. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w zależności od nasilenia objawów ataku obrzęku (umiarkowany, ciężki, bardzo ciężki) w grupie badanej leczonej ikatybantem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza <i>post hoc</i>) [7].	95
Tabela 24. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w grupie badanej leczonej ikatybantem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (populacja bezpieczeństwa) [5], [6], [7], [11].	97
Tabela 25. Liczba i odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia w grupie badanej leczonej koncentratem inhibitora C1 esterazy w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza ITT) [14], [16], [18], [19], [20], [21].	110
Tabela 26. Liczba i odsetek pacjentów, którym podano terapię ratunkową po 4 godzinach od pierwszego podania leku/placebo w grupie badanej leczonej koncentratem inhibitora C1 esterazy w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza ITT) [14], [16].	112
Tabela 27. Średnia liczba epizodów wymiotów u pacjentów w grupie badanej leczonej koncentratem inhibitora C1 esterazy w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza ITT) [14], [16].	113
Tabela 28. Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w grupie badanej leczonej koncentratem inhibitora C1 esterazy w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza ITT) [14], [16], [18], [19], [20], [21].	114

Tabela 29. Czas do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku (w tym również bólu) w grupie badanej leczonej koncentratem inhibitora C1 esterazy w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza ITT) [14], [16].	116
Tabela 30. Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w grupie badanej leczonej koncentratem inhibitora C1 esterazy w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza ITT i PPA) [22].	117
Tabela 31. Czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku w grupie badanej leczonej koncentratem inhibitora C1 esterazy w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza ITT i PPA) [22].	118
Tabela 32. Liczba i odsetek ataków obrzęku, które odpowiedziały na zastosowane leczenie w grupie badanej leczonej koncentratem inhibitora C1 esterazy w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza PPA) [23].	120
Tabela 33. Średni czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku w grupie badanej leczonej koncentratem inhibitora C1 esterazy w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (analiza PPA) [23].	121
Tabela 34. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w grupie badanej leczonej koncentratem inhibitora C1 esterazy w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (populacja bezpieczeństwa) [14], [16], [21].	123
Tabela 35. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane w grupie badanej leczonej koncentratem inhibitora C1 esterazy w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (populacja bezpieczeństwa) [22].	128
Tabela 36. Możliwe działania niepożądane według Charakterystyki Produktu Leczniczego Ruconest® (konestat alfa) [37].	137
Tabela 37. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań wtórnych (badań wtórnych) dotyczących stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.	184
Tabela 38. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> , <i>Cochrane</i> , w odniesieniu do opracowań wtórnych (badań wtórnych) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (data wyszukania: 08.05.2012).	185
Tabela 39. Strategia i wynik wyszukiwania w innych medycznych bazach danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań wtórnych (badań wtórnych) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego konestat alfa (Ruconest®) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (data wyszukania: 09.05.2012).	188
Tabela 40. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) względem wybranych komparatorów (technologie opcjonalnych: koncentrat inhibitora C1 esterazy, ikatybant) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.	190
Tabela 41. 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®) w porównaniu do koncentratu inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (data wyszukania: 08.05.2012).	191
Tabela 42. 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®) w porównaniu do ikatybantu w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (data wyszukania: 08.05.2012).	194

Tabela 43. 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®) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (data wyszukania: 08.05.2012).	198
Tabela 44. 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 ikatybantu w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (data wyszukania: 08.05.2012).	202
Tabela 45. 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 koncentratu inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (data wyszukania: 08.05.2012).	205
Tabela 46. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej dotyczących stosowania konestatu alfa (Ruconest®) oraz komparatorów (technologii opcjonalnych: koncentrat inhibitora C1 esterazy, ikatybant) w leczeniu osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.	216
Tabela 47. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym w porównaniu do placebo.	225
Tabela 48. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania ikatybantu w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym w porównaniu do placebo.	229
Tabela 49. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym w porównaniu do placebo.	234
Tabela 50. Porównanie pierwotnych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy konestatem alfa i koncentratem inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym poprzez wspólny komparator - placebo.	240
Tabela 51. Porównanie pierwotnych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy konestatem alfa i ikatybantem w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym poprzez wspólny komparator - placebo.	245
Tabela 52. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania konestatu alfa względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [1]-[2].	252
Tabela 53. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania konestatu alfa względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [1]-[2].	253
Tabela 54. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania konestatu alfa względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [3]-[4].	254
Tabela 55. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania konestatu alfa względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [3]-[4].	255
Tabela 56. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania ikatybantu względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [5]-[10].	255
Tabela 57. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania ikatybantu względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [5]-[10].	256
Tabela 58. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania ikatybantu względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [11]-[13].	257
Tabela 59. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania ikatybantu względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [11]-[13].	258

Tabela 60. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [14]-[21].	259
Tabela 61. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [14]-[21].	260
Tabela 62. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [22]-[23].	261
Tabela 63. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [22]-[23].	262
Tabela 64. Charakterystyka badania klinicznego bez grupy kontrolnej dotyczącego zastosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [24].	262
Tabela 65. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym bez grupy kontrolnej dotyczącym zastosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [24].	263
Tabela 66. Charakterystyka badania klinicznego bez grupy kontrolnej dotyczącego zastosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [25].	263
Tabela 67. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym bez grupy kontrolnej dotyczącym zastosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [25].	264
Tabela 68. Charakterystyka badania klinicznego bez grupy kontrolnej dotyczącego zastosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [26]-[26a].	265
Tabela 69. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym bez grupy kontrolnej dotyczącym zastosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [26]-[26a].	266
Tabela 70. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [29].	266
Tabela 71. Charakterystyka badania klinicznego bez grupy kontrolnej dotyczącego zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [21], [30]-[33].	267
Tabela 72. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym bez grupy kontrolnej dotyczącym zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [21], [30]-[33].	268
Tabela 73. Charakterystyka badań nieopublikowanych [34]-[36].	269
Tabela 74. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności – badania bez grupy kontrolnej [24]-[26a].	271
Tabela 75. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności – badania opisowe [27]-[28], [29].	275
Tabela 76. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności – badania bez grupy kontrolnej [10], [11].	277
Tabela 77. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności – badanie bez grupy kontrolnej [30]-[33], [21].	278
Tabela 78. Charakterystyka opracowań wtórnych (badań wtórnych) [44]-[64].	281
Tabela 79. Ocena w skali Jadad dla badań: [1]-[2], [3]-[4], [5]-[10], [11]-[13], [14]-[21], [22]-[23].	303
Tabela 80. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie konestatu alfa z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [1]-[2].	304
Tabela 81. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie konestatu alfa z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [3]-[4].	305
Tabela 82. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.	307
Tabela 83. Opis arkusza skali <i>Jadad</i> .	308
Tabela 84. Opis skali GRADE.	308
Tabela 85. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.	309
Tabela 86. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.	309
Tabela 87. Formularz ekstrakcji danych z badań.	310

Spis wykresów

Wykres 1. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie (analiza mITT).	293
Wykres 2. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ryzyko wystąpienia niepowodzenia leczenia (analiza mITT).	293
Wykres 3. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – logarytm naturalny hazardu względnego zmian w czasie do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku według pacjenta (analiza mITT)...	294
Wykres 4. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – logarytm naturalny hazardu względnego zmian w czasie do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku według pacjenta (analiza PPA).	294
Wykres 5. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – logarytm naturalny hazardu względnego zmian w czasie do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku według badacza (analiza mITT). ..	295
Wykres 6. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – logarytm naturalny hazardu względnego zmian w czasie do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta (analiza mITT). 295	295
Wykres 7. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – logarytm naturalny hazardu względnego zmian w czasie do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta (analiza PPA). .	296
Wykres 8. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – logarytm naturalny hazardu względnego zmian w czasie do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku w ocenie badacza (analiza mITT). 296	296
Wykres 9. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ryzyko względne wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego (analiza mITT).....	297
Wykres 10. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (analiza mITT).	297
Wykres 11. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ryzyko wystąpienia ostrego działania niepożądanego (analiza mITT).	298
Wykres 12. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ryzyko wystąpienia poważnego działania niepożądanego (analiza mITT).....	298
Wykres 13. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ryzyko względne wystąpienia zaburzeń układu nerwowego (analiza mITT).	299
Wykres 14. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ryzyko wystąpienia zakażeń i zapasożyceń (analiza mITT).	299
Wykres 15. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ryzyko wystąpienia zaburzeń ogólnych i w miejscu podania (analiza mITT).....	300

Wykres 16. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ryzyko wystąpienia zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (analiza mITT).	300
Wykres 17. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ryzyko wystąpienia zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (analiza mITT).	301
Wykres 18. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ryzyko wystąpienia zaburzeń układu moczowego (analiza mITT).	301
Wykres 19. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ryzyko wystąpienia zaburzeń wyników badań laboratoryjnych (analiza mITT).	302
Wykres 20. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ryzyko względne wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych (analiza mITT).	302

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych – badań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) stosowanego w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.....	209
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) w porównaniu do produktu leczniczego Berinert® P (koncentrat inhibitora C1 esterazy) stosowanych w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym - porównanie bezpośrednie.....	210
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) w porównaniu do produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant) stosowanych w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym - porównanie bezpośrednie.	211
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) stosowanego w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym - porównanie pośrednie.....	212
Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant) stosowanego w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym - porównanie pośrednie.	213
Schemat 6. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Berinert® P (koncentrat inhibitora C1 esterazy) stosowanego w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym – porównanie pośrednie.....	214

14. Aneks

14.1. Przegląd medycznych baz danych

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Ruconest[®] (konestat alfa), stosowanego w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, w porównaniu do wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych: koncentrat inhibitora C1 esterazy, ikatybant).

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTM [235] i *Cochrane Collaboration* [236] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [237]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (*Medical Subject Reading*) oraz Emtree (*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 3 osoby (S.Ł., A.W., N.W.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby czwartej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 08-09 maja 2012 roku - data ostatniego wyszukania. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

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

14.1.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych (badań wtórnych)

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase*, *Cochrane Database of Systematic Reviews* oraz *Database of Abstracts of Reviews of Effects*) w celu odnalezienia

opracowań wtórnych (badań wtórnych), dotyczących stosowania konestatu alfa (Ruconest®) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań wtórnych (badań wtórnych: przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych).

Tabela 37. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań wtórnych (badań wtórnych) dotyczących stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.

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 hereditary angioedema type III OR hereditary angioedema types I and II</i>
AND	
Rodzaj interwencji (technologii wnioskowanej)	<i>Ruconest OR Rhucin OR rhC1INH OR rHuC1INH OR Conestat alfa OR Conestat alpha OR Recombinant human C1 inhibitor OR complement component C1 esterase inhibitor OR alpha 1 neuraminoglycoprotein OR c 1 esterase inhibitor OR c 1 inactivator OR c 1 inhibitor OR C1 esterase inhibitor OR c1 inactivator OR C1 inhibitor OR c1s inhibitor OR complement 1 inactivators OR complement 1 inhibitor OR complement c1 esterase inhibitor OR complement C1 inactivator protein OR complement C1 inactivator proteins OR complement C1 inhibitor protein OR complement component 1 inhibitor OR complement component c1 inactivator OR complement component c1 inhibitor OR complement component inactivator OR complement inactivating factor OR complement subcomponent c1s inhibitor OR esterase c 1 inhibitor OR esterase c1 inhibition</i>
AND	
Komparator (technologia opcjonalna)	<i>Brak ograniczeń odnośnie komparatora (technologii opcjonalnej) - pozwala to na możliwie szerokie przeszukanie baz danych.</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	
Metody badania	<i>Baza PubMed – badania wtórne: Humans, Meta-analysis, Review, Systematic Reviews Baza Embase – badania wtórne: Humans, Meta-analysis, Systematic review Baza Cochrane – nie stosowano limitów.</i>
AND	
Język	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategię wyszukiwania wraz z jej wynikami zaprezentowano poniżej.

Tabela 38. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: PubMed, Embase, Cochrane, w odniesieniu do opracowań wtórnych (badań wtórnych) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (data wyszukania: 08.05.2012).

Zapytanie	Słowa kluczowe / deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3#}
Problem zdrowotny				
#1	<i>(Hereditary Angioedema OR Hereditary Angioedemas)^{1,3} hereditary AND ('angioedema'/exp OR angioedema) OR hereditary AND angioedemas²</i>	1 575	11	0
#2	<i>(Hereditary Angioneurotic Edema OR Hereditary Angioneurotic Edemas)^{1,3} hereditary AND angioneurotic AND ('edema'/exp OR edema) OR hereditary AND angioneurotic AND edemas²</i>	623	15	0
#3	<i>(Acute circumscribed edema OR acute essential edema)^{1,3} acute AND circumscribed AND ('edema'/exp OR edema) OR acute AND essential AND ('edema'/exp OR edema)²</i>	440	1 169	68
#4	<i>(Angio-oedema OR angio oedema OR angioedema)^{1,3} 'angio oedema'/exp OR 'angio oedema' OR angio AND ('oedema'/exp OR oedema) OR 'angioedema'/exp OR angioedema²</i>	5 511	12 581	55
#5	<i>(Angioneurotic oedema OR Angioneurotic edema OR angioneurotic swelling OR angioneurotic syndrome)^{1,3} angioneurotic AND ('oedema'/exp OR oedema) OR angioneurotic AND ('edema'/exp OR edema) OR angioneurotic AND ('swelling'/exp OR swelling) OR angioneurotic AND ('syndrome'/exp OR syndrome)²</i>	5 571	2 101	5
#6	<i>(Neurogenic edema)^{1,3} neurogenic AND ('edema'/exp OR edema)²</i>	865	1 158	8
#7	<i>(Giant urtica OR giant urticaria OR urtica gigantea)^{1,3} giant AND ('urtica'/exp OR urtica) OR giant AND ('urticaria'/exp OR urticaria) OR 'urtica'/exp OR urtica AND gigantea²</i>	5 448	2	3
#8	<i>(Urticaria edematosa)^{1,3} 'urticaria'/exp OR urticaria AND edematosa²</i>	0	0	0
#9	<i>(Milton urticaria)^{1,3} 'milton'/exp OR milton AND ('urticaria'/exp OR urticaria)²</i>	8	81	2
#10	<i>(Quincke edema)^{1,3} quincke AND ('edema'/exp OR edema)²</i>	5 425	360	0
#11	<i>(Wandering edema)^{1,3}</i>	12	11	4

	<i>wandering AND ('edema'/exp OR edema) ²</i>			
#12	<i>(Hereditary angioedema type III OR hereditary angioedema types I and II) ^{1,3}</i> <i>hereditary AND ('angioedema'/exp OR angioedema) AND type AND iii OR hereditary AND ('angioedema'/exp OR angioedema) AND types AND i AND ii ²</i>	62	146	0
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	7 027	14 914	138
Interwencja/ technologia wnioskowana (konstat alfa)				
#14	<i>(Ruconest) ^{1,3}</i> <i>'ruconest'/exp OR ruconest ²</i>	3	2 648	0
#15	<i>(Rhucin) ^{1,3}</i> <i>'rhucin'/exp OR rhucin ²</i>	5	2 648	0
#16	<i>(rhC1INH OR rHuC1INH) ^{1,2,3}</i>	9	24	0
#17	<i>(Conestat alfa OR Conestat alpha) ^{1,3}</i> <i>conestat AND alfa OR conestat AND alpha ²</i>	4	3	0
#18	<i>(Recombinant human C1 inhibitor) ^{1,3}</i> <i>recombinant AND ('human'/exp OR human) AND c1 AND inhibitor ²</i>	233	391	4
#19	<i>(Complement component C1 esterase inhibitor) ^{1,3}</i> <i>'complement'/exp OR complement AND component AND c1 AND ('esterase'/exp OR esterase) AND inhibitor ²</i>	600	964	0
#20	<i>(alpha 1 neuraminoglycoprotein) ^{1,3}</i> <i>alpha AND 1 AND neuraminoglycoprotein ²</i>	1	9	0
#21	<i>(c 1 esterase inhibitor OR c 1 inactivator OR c 1 inhibitor) ^{1,3}</i> <i>c AND 1 AND ('esterase'/exp OR esterase) AND inhibitor OR c AND 1 AND inactivator OR c AND 1 AND inhibitor ²</i>	63 510	699 100	1 984
#22	<i>(C1 esterase inhibitor OR c1 inactivator OR C1 inhibitor) ^{1,3}</i> <i>c1 AND ('esterase'/exp OR esterase) AND inhibitor OR c1 AND inactivator OR c1 AND inhibitor ²</i>	3 806	5 753	43
#23	<i>(c1s inhibitor) ^{1,3}</i> <i>'c1s'/exp OR c1s AND inhibitor ²</i>	303	3 050	0
#24	<i>(complement 1 inactivators OR complement 1 inhibitor) ^{1,3}</i> <i>'complement'/exp OR complement AND 1 AND inactivators OR 'complement'/exp OR complement AND 1 AND inhibitor ²</i>	1 985	21 271	93
#25	<i>(complement c1 esterase inhibitor) ^{1,3}</i> <i>'complement'/exp OR complement AND c1 AND ('esterase'/exp OR esterase) AND inhibitor ²</i>	600	1 076	0

#26	<i>(complement C1 inactivator protein OR complement C1 inactivator proteins OR complement C1 inhibitor protein)^{1,3} 'complement'/exp OR complement AND c1 AND inactivator AND (protein'/exp OR protein) OR 'complement'/exp OR complement AND c1 AND inactivator AND ('proteins'/exp OR proteins) OR 'complement'/exp OR complement AND c1 AND inhibitor AND (protein'/exp OR protein)²</i>	2 396	3 196	4
#27	<i>(complement component 1 inhibitor OR complement component inactivator)^{1,3} 'complement'/exp OR complement AND component AND 1 AND inhibitor OR 'complement'/exp OR complement AND component AND inactivator²</i>	2 331	373	56
#28	<i>(complement component c1 inactivator OR complement component c1 inhibitor)^{1,3} 'complement'/exp OR complement AND component AND c1 AND inactivator OR 'complement'/exp OR complement AND component AND c1 AND inhibitor²</i>	2 680	2 892	4
#29	<i>(complement inactivating factor)^{1,3} 'complement'/exp OR complement AND inactivating AND factor²</i>	110	145	13
#30	<i>(complement subcomponent c1s inhibitor)^{1,3} 'complement'/exp OR complement AND subcomponent AND ('c1s'/exp OR c1s) AND inhibitor²</i>	22	34	0
#31	<i>(esterase c 1 inhibitor OR esterase c1 inhibition)^{1,3} 'esterase'/exp OR esterase AND c AND 1 AND inhibitor OR 'esterase'/exp OR esterase AND c1 AND inhibition²</i>	6 233	285	9
#32	#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 OR #31	67 092	713 292	1 992
Razem				
#33	#13 AND #32	1 335	6 961	56
#34	#33*	273	206	-
#35	#34^	250	200	-

* zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń; ^ publikacje w językach English, German, French, Polish;
Cochrane Database of Systematic Reviews oraz Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano opracowania wtórne (badania wtórne) dotyczące efektów klinicznych (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych z dziedzicznym obrzękiem

naczynioruchowym, które zostały włączone do niniejszej analizy. Odnaleziono 10 opracowań wtórnych (badań wtórnych) opisanych w referencjach [44]-[45], [49]-[55], [63]-[64].

14.1.2. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych (badań wtórnych) oraz pierwotnych badań klinicznych w innych dodatkowych bazach

Przeprowadzono przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych (badań wtórnych), dotyczących stosowania produktu leczniczego konestat alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. W przypadku baz danych, w których wyszukiwanie całej frazy nie dawało rezultatów, przeszukiwanie zawężano jedynie do nazwy chemicznej (conestat alfa) oraz/lub nazwy handlowej produktu leczniczego (Ruconest®), uwzględniono również określenia „*rhC1INH OR recombinant human C1 inhibitor*”.

Tabela 39. Strategia i wynik wyszukiwania w innych medycznych bazach danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań wtórnych (badań wtórnych) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego konestat alfa (Ruconest®) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (data wyszukiwania: 09.05.2012).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
<i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>	#1	<i>Ruconest OR rhC1INH OR Conestat alfa</i>	0
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	#1	<i>Ruconest OR rhC1INH OR Conestat alfa</i>	19
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	#1	<i>Ruconest OR rhC1INH OR Conestat alfa</i>	0
<i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i>	#1	<i>Ruconest OR rhC1INH OR Conestat alfa</i>	1
<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)</i>	#1	<i>Ruconest OR rhC1INH OR Conestat alfa</i>	23
<i>National Institute for Health Excellence (NICE)</i>	#1	<i>Ruconest OR rhC1INH OR Conestat alfa</i>	55
<i>National Institute for Health Research HTA (NIHR HTA)</i>	#1	<i>Ruconest OR rhC1INH OR Conestat alfa</i>	0
<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</i>	#1	<i>Ruconest OR rhC1INH OR Conestat alfa</i>	0
<i>Trip Database</i>	#1	<i>Ruconest OR rhC1INH OR Conestat alfa</i>	10
<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	#1	<i>Ruconest OR rhC1INH OR Conestat alfa</i>	216

Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>Ruconest OR rhC1INH OR Conestat alfa</i>	0
Health Canada (HC)	#1	<i>Ruconest OR rhC1INH OR Conestat alfa</i>	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>Ruconest OR rhC1INH OR Conestat alfa</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>Ruconest OR rhC1INH OR Conestat alfa</i>	0
Thomson Reuters Micromedex®	#1	<i>Ruconest OR rhC1INH OR Conestat alfa</i>	2
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)	#1	<i>Ruconest</i>	1
U.S. National of Health www.clinicaltrials.gov	#1	<i>Ruconest OR rhC1INH OR Rhucin OR Conestat alfa OR recombinant human C1 inhibitor</i>	9
www.clinicaltrials.com	#1	<i>Ruconest OR rhC1INH OR Rhucin OR Conestat alfa OR recombinant human C1 inhibitor</i>	0

Nie stosowano filtrów automatycznych celem zwiększenia czułości strategii wyszukiwania.

Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w innych bazach danych zidentyfikowano raport dotyczący bezpieczeństwa stosowania konestatu alfa: streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa [38], Charakterystykę Produktu Leczniczego [37] oraz raport CHMP [48] i raport NHSC [47]. Odnaleziono również 4 opracowania wtórne (badania wtórne) [44], [47], [48], [49] i 1 pierwotne badanie kliniczne I fazy [39] włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa. Dodatkowo, zidentyfikowano 3 badania nieopublikowane [34]-[36] oraz protokoły badań klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie: [2], [4], [9], [13], [15]-[16].

14.1.3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline – dostęp przez PubMed, Embase, Cochrane*) w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania konestatu alfa (Ruconest®) względem wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych: koncentrat inhibitora C1 esterazy, ikatybant) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania pierwotnych badań klinicznych.

Tabela 40. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) względem wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych: koncentrat inhibitora C1 esterazy, ikatybant) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.

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 hereditary angioedema type III OR hereditary angioedema types I and II</i>
AND	
Rodzaj interwencji (technologii wnioskowanej)	<i>Ruconest OR Rhucin OR rhC1INH OR rHuC1INH OR conestat alfa OR conestat alpha OR recombinant human C1 inhibitor OR complement component C1 esterase inhibitor OR alpha 1 neuraminoglycoprotein OR c 1 esterase inhibitor OR c 1 inactivator OR c 1 inhibitor OR C1 esterase inhibitor OR c1 inactivator OR C1 inhibitor OR c1s inhibitor OR complement 1 inactivators OR complement 1 inhibitor OR complement c1 esterase inhibitor OR complement C1 inactivator protein OR complement C1 inactivator proteins OR complement C1 inhibitor protein OR complement component 1 inhibitor OR complement component c1 inactivator OR complement component c1 inhibitor OR complement component inactivator OR complement inactivating factor OR complement subcomponent c1s inhibitor OR esterase c 1 inhibitor OR esterase c1 inhibition</i>
AND	
Komparator (nierefundowana technologia opcjonalna - koncentrat inhibitora C1 esterazy)	<i>Berinerit OR human C1 esterase inhibitor concentrate OR plasma derived C1 esterase inhibitor concentrate OR complement component C1 esterase inhibitor OR alpha 1 neuraminoglycoprotein OR c 1 esterase inhibitor OR c 1 inactivator OR c 1 inhibitor OR C1 esterase inhibitor OR c1 inactivator OR C1 inhibitor OR c1s inhibitor OR complement 1 inactivators OR complement 1 inhibitor OR complement c1 esterase inhibitor OR complement C1 inactivator protein OR complement C1 inactivator proteins OR complement C1 inhibitor protein OR complement component 1 inhibitor OR complement component c1 inactivator OR complement component c1 inhibitor OR complement component inactivator OR complement inactivating factor OR complement subcomponent c1s inhibitor OR esterase c 1 inhibitor OR esterase c1 inhibition</i>
Komparator (nierefundowana technologia opcjonalna - ikatybant)	<i>Firazyr OR icatibant OR icatibant acetate OR D-Arg(Hyp(3)-Thi(5)-D-Tic(7)-Oic(8))BK OR WIN 65365 OR WIN-65365 OR JE 049 OR JE049 compound OR JE-049 OR HOE 140 OR Hoechst-140 OR Hoechst 140 OR HOE-140 OR HOE140 OR HOE 140 OR dextro arginylarginylprolyl 4 hydroxyprolylglycyl 3 (2 thienyl) alanylseryl dextro 1, 2, 3, 4 tetrahydroisoquinolin 3 ylcarbonyloctahydroindol 2 ylcarbonylarginine</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	
Metody badania	<i>Baza PubMed – badania pierwotne: Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports Baza Embase – badania pierwotne: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial Baza Cochrane – nie stosowano limitów.</i>
AND	
Język	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategię wyszukiwania wraz z jej wynikami zaprezentowano poniżej.

Konestat alfa vs koncentrat inhibitora C1 esterazy (porównanie bezpośrednie)

Tabela 41. 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®) w porównaniu do koncentratu inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (data wyszukiwania: 08.05.2012).

Zapytanie	Słowa kluczowe / deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3#}
Problem zdrowotny				
#1	<i>(Hereditary Angioedema OR Hereditary Angioedemas)^{1,3} hereditary AND ('angioedema'/exp OR angioedema) OR hereditary AND angioedemas²</i>	1 575	11	40
#2	<i>(Hereditary Angioneurotic Edema OR Hereditary Angioneurotic Edemas)^{1,3} hereditary AND angioneurotic AND ('edema'/exp OR edema) OR hereditary AND angioneurotic AND edemas²</i>	623	15	3
#3	<i>(Acute circumscribed edema OR acute essential edema)^{1,3} acute AND circumscribed AND ('edema'/exp OR edema) OR acute AND essential AND ('edema'/exp OR edema)²</i>	440	1 169	1
#4	<i>(Angio-oedema OR angio oedema OR angioedema)^{1,3} 'angio oedema'/exp OR 'angio oedema' OR angio AND ('oedema'/exp OR oedema) OR 'angioedema'/exp OR angioedema²</i>	5 511	12 581	163
#5	<i>(Angioneurotic oedema OR Angioneurotic edema OR angioneurotic swelling OR angioneurotic syndrome)^{1,3} angioneurotic AND ('oedema'/exp OR oedema) OR angioneurotic AND ('edema'/exp OR edema) OR angioneurotic AND ('swelling'/exp OR swelling) OR angioneurotic AND ('syndrome'/exp OR syndrome)²</i>	5 571	2 101	45
#6	<i>(Neurogenic edema)^{1,3} neurogenic AND ('edema'/exp OR edema)²</i>	865	1 158	8
#7	<i>(Giant urtica OR giant urticaria OR urtica gigantea)^{1,3} giant AND ('urtica'/exp OR urtica) OR giant AND ('urticaria'/exp OR urticaria) OR 'urtica'/exp OR urtica AND gigantea²</i>	5 448	2	1
#8	<i>(Urticaria edematosa)^{1,3} 'urticaria'/exp OR urticaria AND edematosa²</i>	0	0	0
#9	<i>(Milton urticaria)^{1,3} 'milton'/exp OR milton AND ('urticaria'/exp OR urticaria)²</i>	8	81	0
#10	<i>(Quincke edema)^{1,3} quincke AND ('edema'/exp OR edema)²</i>	5 425	360	0
#11	<i>(Wandering edema)^{1,3}</i>	12	11	0

	<i>wandering AND ('edema'/exp OR edema) ²</i>			
#12	<i>(Hereditary angioedema type III OR hereditary angioedema types I and II) ^{1,3}</i> <i>hereditary AND ('angioedema'/exp OR angioedema) AND type AND iii OR hereditary AND ('angioedema'/exp OR angioedema) AND types AND i AND ii ²</i>	62	146	9
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	7 027	14 914	203
Interwencja/ technologia wnioskowana (konstat alfa)				
#14	<i>(Ruconest) ^{1,3}</i> <i>'ruconest'/exp OR ruconest ²</i>	3	2 648	0
#15	<i>(Rhucin) ^{1,3}</i> <i>'rhucin'/exp OR rhucin ²</i>	5	2 648	0
#16	<i>(rhC1INH OR rHuC1INH) ^{1,2,3}</i>	9	24	1
#17	<i>(Conestat alfa OR Conestat alpha) ^{1,3}</i> <i>conestat AND alfa OR conestat AND alpha ²</i>	4	3	0
#18	<i>(Recombinant human C1 inhibitor) ^{1,3}</i> <i>recombinant AND ('human'/exp OR human) AND c1 AND inhibitor ²</i>	233	391	4
#19	<i>(Complement component C1 esterase inhibitor) ^{1,3}</i> <i>'complement'/exp OR complement AND component AND c1 AND ('esterase'/exp OR esterase) AND inhibitor ²</i>	600	964	2
#20	<i>(alpha 1 neuraminoglycoprotein) ^{1,3}</i> <i>alpha AND 1 AND neuraminoglycoprotein ²</i>	1	9	0
#21	<i>(c 1 esterase inhibitor OR c 1 inactivator OR c 1 inhibitor) ^{1,3}</i> <i>c AND 1 AND ('esterase'/exp OR esterase) AND inhibitor OR c AND 1 AND inactivator OR c AND 1 AND inhibitor ²</i>	63 510	699 100	9 396
#22	<i>(C1 esterase inhibitor OR c1 inactivator OR C1 inhibitor) ^{1,3}</i> <i>c1 AND ('esterase'/exp OR esterase) AND inhibitor OR c1 AND inactivator OR c1 AND inhibitor ²</i>	3 806	5 753	82
#23	<i>(c1s inhibitor) ^{1,3}</i> <i>'c1s'/exp OR c1s AND inhibitor ²</i>	303	3 050	3
#24	<i>(complement 1 inactivators OR complement 1 inhibitor) ^{1,3}</i> <i>'complement'/exp OR complement AND 1 AND inactivators OR 'complement'/exp OR complement AND 1 AND inhibitor ²</i>	1 985	21 271	169
#25	<i>(complement c1 esterase inhibitor) ^{1,3}</i> <i>'complement'/exp OR complement AND c1 AND ('esterase'/exp OR esterase) AND inhibitor ²</i>	600	1 076	13

#26	<i>(complement C1 inactivator protein OR complement C1 inactivator proteins OR complement C1 inhibitor protein)^{1,3}</i> <i>'complement'/exp OR complement AND c1 AND inactivator AND (protein'/exp OR protein) OR 'complement'/exp OR complement AND c1 AND inactivator AND ('proteins'/exp OR proteins) OR 'complement'/exp OR complement AND c1 AND inhibitor AND (protein'/exp OR protein)²</i>	2 396	3 196	34
#27	<i>(complement component 1 inhibitor OR complement component inactivator)^{1,3}</i> <i>'complement'/exp OR complement AND component AND 1 AND inhibitor OR 'complement'/exp OR complement AND component AND inactivator²</i>	2 331	373	14
#28	<i>(complement component c1 inactivator OR complement component c1 inhibitor)^{1,3}</i> <i>'complement'/exp OR complement AND component AND c1 AND inactivator OR 'complement'/exp OR complement AND component AND c1 AND inhibitor²</i>	2 680	2 892	6
#29	<i>(complement inactivating factor)^{1,3}</i> <i>'complement'/exp OR complement AND inactivating AND factor²</i>	110	145	7
#30	<i>(complement subcomponent c1s inhibitor)^{1,3}</i> <i>'complement'/exp OR complement AND subcomponent AND ('c1s'/exp OR c1s) AND inhibitor²</i>	22	34	0
#31	<i>(esterase c 1 inhibitor OR esterase c1 inhibition)^{1,3}</i> <i>'esterase'/exp OR esterase AND c AND 1 AND inhibitor OR 'esterase'/exp OR esterase AND c1 AND inhibition²</i>	6 233	285	33
#32	#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 OR #31	67 092	713 292	9 544
Komparator / nierefundowana technologia opcjonalna (koncentrat inhibitora C1 esterazy)				
#33	<i>(Berinert)^{1,3}</i> <i>'berinert'/exp OR berinert²</i>	23	2 648	4
#34	<i>(Human C1 esterase inhibitor concentrate)^{1,3}</i> <i>'human'/exp OR human AND c1 AND ('esterase'/exp OR esterase) AND inhibitor AND concentrate²</i>	125	121	3
#35	<i>(Plasma derived C1 esterase inhibitor concentrate)^{1,3}</i> <i>'plasma'/exp OR plasma AND derived AND c1 AND ('esterase'/exp OR esterase) AND inhibitor AND concentrate²</i>	20	17	1
#36	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #33 OR #34 OR #35	67 091	713 406	9 545
Razem				
#37	#32 AND #36	67 091	713 406	9 544

#38	#13 AND #37	1 334	6 957	38
#39	#38*	533	371	-
#40	#39^	471	364	-

* zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń; ^ publikacje w językach English, German, French, Polish;

Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących konestat alfa względem koncentratu inhibitora C1 esteraży stosowanych w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu ponownego przeszukania medycznych baz danych w celu identyfikacji badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

Konestat alfa vs ikatybant (porównanie bezpośrednie)

Tabela 42. 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®) w porównaniu do ikatybantu w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (data wyszukania: 08.05.2012).

Zapytanie	Słowa kluczowe / deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3#}
Problem zdrowotny				
#1	(Hereditary Angioedema OR Hereditary Angioedemas) ^{1,3} hereditary AND ('angioedema'/exp OR angioedema) OR hereditary AND angioedemas ²	1 575	11	40
#2	(Hereditary Angioneurotic Edema OR Hereditary Angioneurotic Edemas) ^{1,3} hereditary AND angioneurotic AND ('edema'/exp OR edema) OR hereditary AND angioneurotic AND edemas ²	623	15	3
#3	(Acute circumscribed edema OR acute essential edema) ^{1,3} acute AND circumscribed AND ('edema'/exp OR edema) OR acute AND essential AND ('edema'/exp OR edema) ²	440	1 169	1
#4	(Angio-oedema OR angio oedema OR angioedema) ^{1,3} 'angio oedema'/exp OR 'angio oedema' OR angio AND ('oedema'/exp OR oedema) OR 'angioedema'/exp OR angioedema ²	5 511	12 581	163
#5	(Angioneurotic oedema OR Angioneurotic edema OR angioneurotic swelling)	5 571	2 101	45

	<i>OR angioneurotic syndrome</i> ^{1,3} <i>angioneurotic AND ('edema'/exp OR oedema) OR angioneurotic AND ('edema'/exp OR edema) OR angioneurotic AND ('swelling'/exp OR swelling) OR angioneurotic AND ('syndrome'/exp OR syndrome)</i> ²			
#6	<i>(Neurogenic edema)</i> ^{1,3} <i>neurogenic AND ('edema'/exp OR edema)</i> ²	865	1 158	8
#7	<i>(Giant urtica OR giant urticaria OR urtica gigantea)</i> ^{1,3} <i>giant AND ('urtica'/exp OR urtica) OR giant AND ('urticaria'/exp OR urticaria) OR 'urtica'/exp OR urtica AND gigantea</i> ²	5 448	2	1
#8	<i>(Urticaria edematosa)</i> ^{1,3} <i>'urticaria'/exp OR urticaria AND edematosa</i> ²	0	0	0
#9	<i>(Milton urticaria)</i> ^{1,3} <i>'milton'/exp OR milton AND ('urticaria'/exp OR urticaria)</i> ²	8	81	0
#10	<i>(Quincke edema)</i> ^{1,3} <i>quincke AND ('edema'/exp OR edema)</i> ²	5 425	360	0
#11	<i>(Wandering edema)</i> ^{1,3} <i>wandering AND ('edema'/exp OR edema)</i> ²	12	11	0
#12	<i>(Hereditary angioedema type III OR hereditary angioedema types I and II)</i> ^{1,3} <i>hereditary AND ('angioedema'/exp OR angioedema) AND type AND iii OR hereditary AND ('angioedema'/exp OR angioedema) AND types AND i AND ii</i> ²	62	146	9
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	7 027	14 914	203
Interwencja/ technologia wnioskowana (konestat alfa)				
#14	<i>(Ruconest)</i> ^{1,3} <i>'ruconest'/exp OR ruconest</i> ²	3	2 648	0
#15	<i>(Rhucin)</i> ^{1,3} <i>'rhucin'/exp OR rhucin</i> ²	5	2 648	0
#16	<i>(rhC1INH OR rHuC1INH)</i> ^{1,2,3}	9	24	1
#17	<i>(Conestat alfa OR Conestat alpha)</i> ^{1,3} <i>conestat AND alfa OR conestat AND alpha</i> ²	4	3	0
#18	<i>(Recombinant human C1 inhibitor)</i> ^{1,3} <i>recombinant AND ('human'/exp OR human) AND c1 AND inhibitor</i> ²	233	391	4
#19	<i>(Complement component C1 esterase inhibitor)</i> ^{1,3} <i>'complement'/exp OR complement AND component AND c1 AND ('esterase'/exp OR esterase) AND inhibitor</i> ²	600	964	2

#20	<i>(alpha 1 neuraminoglycoprotein)^{1,3} alpha AND 1 AND neuraminoglycoprotein²</i>	1	9	0
#21	<i>(c 1 esterase inhibitor OR c 1 inactivator OR c 1 inhibitor)^{1,3} c AND 1 AND ('esterase'/exp OR esterase) AND inhibitor OR c AND 1 AND inactivator OR c AND 1 AND inhibitor²</i>	63 510	699 100	9 396
#22	<i>(C1 esterase inhibitor OR c1 inactivator OR C1 inhibitor)^{1,3} c1 AND ('esterase'/exp OR esterase) AND inhibitor OR c1 AND inactivator OR c1 AND inhibitor²</i>	3 806	5 753	82
#23	<i>(c1s inhibitor)^{1,3} 'c1s'/exp OR c1s AND inhibitor²</i>	303	3 050	3
#24	<i>(complement 1 inactivators OR complement 1 inhibitor)^{1,3} 'complement'/exp OR complement AND 1 AND inactivators OR 'complement'/exp OR complement AND 1 AND inhibitor²</i>	1 985	21 271	169
#25	<i>(complement c1 esterase inhibitor)^{1,3} 'complement'/exp OR complement AND c1 AND ('esterase'/exp OR esterase) AND inhibitor²</i>	600	1 076	13
#26	<i>(complement C1 inactivator protein OR complement C1 inactivator proteins OR complement C1 inhibitor protein)^{1,3} 'complement'/exp OR complement AND c1 AND inactivator AND (protein'/exp OR protein) OR 'complement'/exp OR complement AND c1 AND inactivator AND ('proteins'/exp OR proteins) OR 'complement'/exp OR complement AND c1 AND inhibitor AND ('protein'/exp OR protein)²</i>	2 396	3 196	34
#27	<i>(complement component 1 inhibitor OR complement component inactivator) ^{1,3} 'complement'/exp OR complement AND component AND 1 AND inhibitor OR 'complement'/exp OR complement AND component AND inactivator²</i>	2 331	373	14
#28	<i>(complement component c1 inactivator OR complement component c1 inhibitor)^{1,3} 'complement'/exp OR complement AND component AND c1 AND inactivator OR 'complement'/exp OR complement AND component AND c1 AND inhibitor²</i>	2 680	2 892	6
#29	<i>(complement inactivating factor)^{1,3} 'complement'/exp OR complement AND inactivating AND factor²</i>	110	145	7
#30	<i>(complement subcomponent c1s inhibitor)^{1,3} 'complement'/exp OR complement AND subcomponent AND ('c1s'/exp OR c1s) AND inhibitor²</i>	22	34	0
#31	<i>(esterase c 1 inhibitor OR esterase c1 inhibition)^{1,3} 'esterase'/exp OR esterase AND c AND 1 AND inhibitor OR 'esterase'/exp OR esterase AND c1 AND inhibition²</i>	6 233	285	33
#32	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR	67 092	713 292	9 544

	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31			
Komparator/ nierefundowana technologia opcjonalna (ikatybant)				
#33	<i>(Firazyr)^{1,3} 'firazyr'/exp OR firazyr²</i>	3	2 131	0
#34	<i>(dextro arginylarginylprolyl 4 hydroxyprolylglycyl 3 (2 thienyl) alanylseryl dextro 1, 2, 3, 4 tetrahydroisoquinolin 3 ylcarbonyloctahydroindol 2 ylcarbonylarginine)¹ (dextro arginylarginylprolyl 4 hydroxyprolylglycyl 3 (2 thienyl) alanylseryl dextro 1, 2, 3, 4 tetrahydroisoquinolin 3 ylcarbonyloctahydroindol 2 ylcarbonylarginine)² dextro arginylarginylprolyl 4 hydroxyprolylglycyl 3 (2 thienyl) alanylseryl dextro 1 2 3 4 tetrahydroisoquinolin 3 ylcarbonyloctahydroindol 2 ylcarbonylarginine)³</i>	0	0	0
#35	<i>(HOE-140 OR HOE140 OR HOE 140)^{1,3} 'hoe 140'/exp OR 'hoe 140' OR 'hoe140'/exp OR hoe140 OR hoe AND 140²</i>	1 572	1 748	21
#36	<i>(icatibant acetate OR icatibant)^{1,3} 'icatibant'/exp OR icatibant AND ('acetate'/exp OR acetate) OR 'icatibant'/exp OR icatibant²</i>	1 038	2 180	20
#37	<i>(JE 049 OR JE049 compound OR JE-049)^{1,3} je AND 049 OR 'je049'/exp OR je049 AND compound OR 'je 049'/exp OR 'je 049'²</i>	1 040	2 141	31
#38	<i>(D-Arg(Hyp(3)-Thi(5)-D-Tic(7)-Oic(8))BK)¹ '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>	11	62	0
#39	<i>(WIN 65365 OR WIN-65365)^{1,3} 'win'/exp OR win AND 65365 OR 'win 65365'²</i>	1 038	2	0
#40	<i>(Hoechst-140 OR Hoechst 140)^{1,3} 'hoechst 140' OR hoechst AND 140²</i>	1 040	806	0
#41	<i>(dextro arginylarginylprolyl 4 hydroxyprolylglycyl 3 (2 thienyl) alanylseryl dextro 1, 2, 3, 4 tetrahydroisoquinolin 3 ylcarbonyloctahydroindol 2 ylcarbonylarginine)¹ arginylarginylprolyl AND hydroxyprolylglycyl AND thienyl AND alanylseryl AND dextro AND 1, AND 2, AND 3, AND 4 AND tetrahydroisoquinolin AND 3 AND ylcarbonyloctahydroindol AND 2 AND ylcarbonylarginine² (dextro arginylarginylprolyl 4 hydroxyprolylglycyl 3 (2 thienyl) alanylseryl dextro 1 2 3 4 tetrahydroisoquinolin 3 ylcarbonyloctahydroindol 2 ylcarbonylarginine)³</i>	0	0	0
#42	#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41	1 576	2 856	68

Razem				
#43	#32 AND #42	163	929	5
#44	#13 AND #43	53	272	2
#45	#44*	7	7	-
#46	#45^	7	7	-

* zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń; ^ publikacje w językach English, German, French, Polish;

Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących konestat alfa z ikatybantem stosowanych w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu ponownego przeszukania medycznych baz danych w celu identyfikacji badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

Konstat alfa (porównanie pośrednie)

Tabela 43. 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®) w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (data wyszukiwania: 08.05.2012).

Zapytanie	Słowa kluczowe / deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3#}
Problem zdrowotny				
#1	<i>(Hereditary Angioedema OR Hereditary Angioedemas)^{1,3} hereditary AND ('angioedema'/exp OR angioedema) OR hereditary AND angioedemas²</i>	1 575	11	40
#2	<i>(Hereditary Angioneurotic Edema OR Hereditary Angioneurotic Edemas)^{1,3} hereditary AND angioneurotic AND ('edema'/exp OR edema) OR hereditary AND angioneurotic AND edemas²</i>	623	15	3
#3	<i>(Acute circumscribed edema OR acute essential edema)^{1,3} acute AND circumscribed AND ('edema'/exp OR edema) OR acute AND essential AND ('edema'/exp OR edema)²</i>	440	1 169	1
#4	<i>(Angio-oedema OR angio oedema OR angioedema)^{1,3}</i>	5 511	12 581	163

	<i>'angio oedema'/exp OR 'angio oedema' OR angio AND ('oedema'/exp OR oedema) OR 'angioedema'/exp OR angioedema²</i>			
#5	<i>(Angioneurotic oedema OR Angioneurotic edema OR angioneurotic swelling OR angioneurotic syndrome)^{1,3} angioneurotic AND ('oedema'/exp OR oedema) OR angioneurotic AND ('edema'/exp OR edema) OR angioneurotic AND ('swelling'/exp OR swelling) OR angioneurotic AND ('syndrome'/exp OR syndrome)²</i>	5 571	2 101	45
#6	<i>(Neurogenic edema)^{1,3} neurogenic AND ('edema'/exp OR edema)²</i>	865	1 158	8
#7	<i>(Giant urtica OR giant urticaria OR urtica gigantea)^{1,3} giant AND ('urtica'/exp OR urtica) OR giant AND ('urticaria'/exp OR urticaria) OR 'urtica'/exp OR urtica AND gigantea²</i>	5 448	2	1
#8	<i>(Urticaria edematosa)^{1,3} 'urticaria'/exp OR urticaria AND edematosa²</i>	0	0	0
#9	<i>(Milton urticaria)^{1,3} 'milton'/exp OR milton AND ('urticaria'/exp OR urticaria)²</i>	8	81	0
#10	<i>(Quincke edema)^{1,3} quincke AND ('edema'/exp OR edema)²</i>	5 425	360	0
#11	<i>(Wandering edema)^{1,3} wandering AND ('edema'/exp OR edema)²</i>	12	11	0
#12	<i>(Hereditary angioedema type III OR hereditary angioedema types I and II)^{1,3} hereditary AND ('angioedema'/exp OR angioedema) AND type AND iii OR hereditary AND ('angioedema'/exp OR angioedema) AND types AND i AND ii²</i>	62	146	9
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	7 027	14 914	203
Interwencja/ technologia wnioskowana (konestat alfa)				
#14	<i>(Ruconest)^{1,3} 'ruconest'/exp OR ruconest²</i>	3	2 648	0
#15	<i>(Rhucin)^{1,3} 'rhucin'/exp OR rhucin²</i>	5	2 648	0
#16	<i>(rhC1INH OR rHuC1INH)^{1,2,3}</i>	9	24	1
#17	<i>(Conestat alfa OR Conestat alpha)^{1,3} conestat AND alfa OR conestat AND alpha²</i>	4	3	0
#18	<i>(Recombinant human C1 inhibitor)^{1,3} recombinant AND ('human'/exp OR human) AND c1 AND inhibitor²</i>	233	391	4

#19	<i>(Complement component C1 esterase inhibitor)^{1,3} 'complement'/exp OR complement AND component AND c1 AND ('esterase'/exp OR esterase) AND inhibitor²</i>	600	964	2
#20	<i>(alpha 1 neuraminoglycoprotein)^{1,3} alpha AND 1 AND neuraminoglycoprotein²</i>	1	9	0
#21	<i>(c 1 esterase inhibitor OR c 1 inactivator OR c 1 inhibitor)^{1,3} c AND 1 AND ('esterase'/exp OR esterase) AND inhibitor OR c AND 1 AND inactivator OR c AND 1 AND inhibitor²</i>	63 510	699 100	9 396
#22	<i>(C1 esterase inhibitor OR c1 inactivator OR C1 inhibitor)^{1,3} c1 AND ('esterase'/exp OR esterase) AND inhibitor OR c1 AND inactivator OR c1 AND inhibitor²</i>	3 806	5 753	82
#23	<i>(c1s inhibitor)^{1,3} 'c1s'/exp OR c1s AND inhibitor²</i>	303	3 050	3
#24	<i>(complement 1 inactivators OR complement 1 inhibitor)^{1,3} 'complement'/exp OR complement AND 1 AND inactivators OR 'complement'/exp OR complement AND 1 AND inhibitor²</i>	1 985	21 271	169
#25	<i>(complement c1 esterase inhibitor)^{1,3} 'complement'/exp OR complement AND c1 AND ('esterase'/exp OR esterase) AND inhibitor²</i>	600	1 076	13
#26	<i>(complement C1 inactivator protein OR complement C1 inactivator proteins OR complement C1 inhibitor protein)^{1,3} 'complement'/exp OR complement AND c1 AND inactivator AND ('protein'/exp OR protein) OR 'complement'/exp OR complement AND c1 AND inactivator AND ('proteins'/exp OR proteins) OR 'complement'/exp OR complement AND c1 AND inhibitor AND ('protein'/exp OR protein)²</i>	2 396	3 196	34
#27	<i>(complement component 1 inhibitor OR complement component inactivator) ^{1,3} 'complement'/exp OR complement AND component AND 1 AND inhibitor OR 'complement'/exp OR complement AND component AND inactivator²</i>	2 331	373	14
#28	<i>(complement component c1 inactivator OR complement component c1 inhibitor)^{1,3} 'complement'/exp OR complement AND component AND c1 AND inactivator OR 'complement'/exp OR complement AND component AND c1 AND inhibitor²</i>	2 680	2 892	6
#29	<i>(complement inactivating factor)^{1,3} 'complement'/exp OR complement AND inactivating AND factor²</i>	110	145	7
#30	<i>(complement subcomponent c1s inhibitor)^{1,3} 'complement'/exp OR complement AND subcomponent AND ('c1s'/exp OR c1s) AND inhibitor²</i>	22	34	0
#31	<i>(esterase c 1 inhibitor OR esterase c1 inhibition)^{1,3}</i>	6 233	285	33

	<i>'esterase'/exp OR esterase AND c AND 1 AND inhibitor OR 'esterase'/exp OR esterase AND c1 AND inhibition²</i>			
#32	#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 OR #31	67 092	713 292	9 544
Razem				
#33	#13 AND #32	1 334	6 961	38
#34	#33*	533	372	-
#35	#34^	471	365	-

* zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń; ^ publikacje w językach English, German, French, Polish;
Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych pierwotnych badań klinicznych z zastosowaniem konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Jedyne randomizowane badania kliniczne dotyczące podawania konestatu alfa w analizowanym wskazaniu odnaleziono w rejestrze badań klinicznych [2], [4], a ich opracowania (wyniki) dostarczył Zamawiający analizę kliniczną. Dotyczyły one porównania efektywności klinicznej konestatu alfa względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.

W związku z powyższym, placebo jest jedynym, wspólnym komparatorem, który może zostać wykorzystany do porównania pośredniego. Z tego względu zdecydowano, że w przypadku substancji wybranych na komparatory (technologie opcjonalne) do porównania z konestatem alfa (koncentrat inhibitora C1 esterazy lub ikatybant) przeszukanie baz medycznych zostanie ograniczone do badań porównujących je z tym wspólnym komparatorem.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odszukano również badania o niższej wiarygodności z zastosowaniem konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym [24], [29], oraz publikacje włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa [39]-[41] i opracowania wtórne (badania wtórne) [44], [46], [61].

Ikatybant vs placebo (porównanie pośrednie)

Tabela 44. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: PubMed, Embase, Cochrane, w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania ikatybantu w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczyńnioruchowego u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczyńnioruchowym (data wyszukania: 08.05.2012).

Zapytanie	Słowa kluczowe / deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3#}
Problem zdrowotny				
#1	<i>(Hereditary Angioedema OR Hereditary Angioedemas)^{1,3} hereditary AND ('angioedema'/exp OR angioedema) OR hereditary AND angioedemas²</i>	1 575	11	40
#2	<i>(Hereditary Angioneurotic Edema OR Hereditary Angioneurotic Edemas)^{1,3} hereditary AND angioneurotic AND ('edema'/exp OR edema) OR hereditary AND angioneurotic AND edemas²</i>	623	15	3
#3	<i>(Acute circumscribed edema OR acute essential edema)^{1,3} acute AND circumscribed AND ('edema'/exp OR edema) OR acute AND essential AND ('edema'/exp OR edema)²</i>	440	1 169	1
#4	<i>(Angio-oedema OR angio oedema OR angioedema)^{1,3} 'angio oedema'/exp OR 'angio oedema' OR angio AND ('oedema'/exp OR oedema) OR 'angioedema'/exp OR angioedema²</i>	5 511	12 581	163
#5	<i>(Angioneurotic oedema OR Angioneurotic edema OR angioneurotic swelling OR angioneurotic syndrome)^{1,3} angioneurotic AND ('oedema'/exp OR oedema) OR angioneurotic AND ('edema'/exp OR edema) OR angioneurotic AND ('swelling'/exp OR swelling) OR angioneurotic AND ('syndrome'/exp OR syndrome)²</i>	5 571	2 101	45
#6	<i>(Neurogenic edema)^{1,3} neurogenic AND ('edema'/exp OR edema)²</i>	865	1 158	8
#7	<i>(Giant urtica OR giant urticaria OR urtica gigantea)^{1,3} giant AND ('urtica'/exp OR urtica) OR giant AND ('urticaria'/exp OR urticaria) OR 'urtica'/exp OR urtica AND gigantea²</i>	5 448	2	1
#8	<i>(Urticaria edematosa)^{1,3} 'urticaria'/exp OR urticaria AND edematosa²</i>	0	0	0
#9	<i>(Milton urticaria)^{1,3} 'milton'/exp OR milton AND ('urticaria'/exp OR urticaria)²</i>	8	81	0
#10	<i>(Quincke edema)^{1,3} quincke AND ('edema'/exp OR edema)²</i>	5 425	360	0
#11	<i>(Wandering edema)^{1,3} wandering AND ('edema'/exp OR edema)²</i>	12	11	0

#12	<i>(Hereditary angioedema type III OR hereditary angioedema types I and II) 1, 3 hereditary AND ('angioedema'/exp OR angioedema) AND type AND iii OR hereditary AND ('angioedema'/exp OR angioedema) AND types AND i AND ii 2</i>	62	146	9
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	7 027	14 914	203
Komparator/ nierfundowana technologia opcjonalna (ikatybant)				
#14	<i>(Firazyr) 4, 3 'firazyr'/exp OR firazyr 2</i>	3	2 131	0
#15	<i>(dextro arginylarginylprolyl 4 hydroxyprolylglycyl 3 (2 thienyl) alanylseryl dextro 1, 2, 3, 4 tetrahydroisoquinolin 3 ylcarbonyloctahydroindol 2 ylcarbonylarginine) 1 dextro arginylarginylprolyl 4 hydroxyprolylglycyl 3 (2 thienyl) alanylseryl dextro 1, 2, 3, 4 tetrahydroisoquinolin 3 ylcarbonyloctahydroindol 2 ylcarbonylarginine 2 (dextro arginylarginylprolyl 4 hydroxyprolylglycyl 3 (2 thienyl) alanylseryl dextro 1 2 3 4 tetrahydroisoquinolin 3 ylcarbonyloctahydroindol 2 ylcarbonylarginine) 3</i>	0	0	0
#16	<i>(HOE-140 OR HOE140 OR HOE 140) 1, 3 'hoe 140'/exp OR 'hoe 140' OR 'hoe140'/exp OR hoe140 OR hoe AND 140 2</i>	1 572	1 748	21
#17	<i>(icatibant acetate OR icatibant) 1, 3 'icatibant'/exp OR icatibant AND ('acetate'/exp OR acetate) OR 'icatibant'/exp OR icatibant 2</i>	1 038	2 180	20
#18	<i>(JE 049 OR JE049 compound OR JE-049) 1, 3 je AND 049 OR 'je049'/exp OR je049 AND compound OR 'je 049'/exp OR 'je 049' 2</i>	1 040	2 141	31
#19	<i>(D-Arg(Hyp(3)-Thi(5)-D-Tic(7)-Oic(8))BK) 1 'd arg' AND hyp AND 3 AND -thi AND 5 AND 'd tic' AND 7 AND -oic AND 8 AND bk 2 (D Arg Hyp 3 Thi 5 D Tic 7 Oic 8 BK) 3</i>	11	62	0
#20	<i>(WIN 65365 OR WIN-65365) 1, 3 'win'/exp OR win AND 65365 OR 'win 65365' 2</i>	1 038	2	0
#21	<i>(Hoechst-140 OR Hoechst 140) 1, 3 'hoechst 140' OR hoechst AND 140 2</i>	1 040	806	0
#22	<i>(dextro arginylarginylprolyl 4 hydroxyprolylglycyl 3 (2 thienyl) alanylseryl dextro 1, 2, 3, 4 tetrahydroisoquinolin 3 ylcarbonyloctahydroindol 2 ylcarbonylarginine) 1 arginylarginylprolyl AND hydroxyprolylglycyl AND thienyl AND alanylseryl AND dextro AND 1, AND 2, AND 3, AND 4 AND tetrahydroisoquinolin AND 3 AND ylcarbonyloctahydroindol AND 2 AND ylcarbonylarginine 2</i>	0	0	0

	<i>(dextro arginylarginylprolyl 4 hydroxyprolylglycyl 3 (2 thienyl) alanylseryl dextro 1 2 3 4 tetrahydroisoquinolin 3 ylcarbonyloctahydroindol 2 ylcarbonylarginine)³</i>			
#23	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	1 576	2 856	68
Komparator/ technologia opcjonalna (placebo)				
#24	<i>Placebo^{1,3} 'placebo'/exp OR placebo²</i>	154 557	286 077	127 068
Razem				
#25	#23 AND #24	33	142	24
#26	#13 AND #25	9	77	3
#27	#26*	2	8	-
#28	#27^	2	8	-

* zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń; ^ publikacje w językach English, German, French, Polish;
Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 2 pierwotne, randomizowane badania kliniczne, bezpośrednio porównujące ikatybant względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym; badania o akronimach: FAST-1 opisane w referencjach: [6], [7], [8], [10], FAST-3 przedstawione w referencjach [11], [12]. Odnaleziono również publikacje włączone do badań o niższej wiarygodności [10] (kontynuacja (faza otwarta) badania o akronimie: FAST-1 [5]-[10]) i [11] (w referencji [11] przedstawiono wyniki randomizowanego badania o akronimie FAST-3 [11]-[13] i jego kontynuacji (fazy otwartej)) oraz do opracowań wtórnych (badań wtórnych) [56]-[60] (analizy zbiorcze wyników badań o akronimach: FAST-1 [5]-[10] i FAST-3 [11]-[13] włączonych do niniejszej analizy oraz badania o akronimie FAST-2 [6] wykluczonego z opracowania, ponieważ porównywano w nim ikatybant z kwasem traneksamowym – nieuwzględnionym jako komparator (technologia opcjonalna) dla konstatu alfa).

Koncentrat ludzkiego inhibitora C1 (porównanie pośrednie)

Tabela 45. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: PubMed, Embase, Cochrane, w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (data wyszukania: 08.05.2012).

Zapytanie	Słowa kluczowe / deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3#}
Problem zdrowotny				
#1	<i>(Hereditary Angioedema OR Hereditary Angioedemas)^{1,3} hereditary AND ('angioedema'/exp OR angioedema) OR hereditary AND angioedemas²</i>	1 575	11	40
#2	<i>(Hereditary Angioneurotic Edema OR Hereditary Angioneurotic Edemas)^{1,3} hereditary AND angioneurotic AND ('edema'/exp OR edema) OR hereditary AND angioneurotic AND edemas²</i>	623	15	3
#3	<i>(Acute circumscribed edema OR acute essential edema)^{1,3} acute AND circumscribed AND ('edema'/exp OR edema) OR acute AND essential AND ('edema'/exp OR edema)²</i>	440	1 169	1
#4	<i>(Angio-oedema OR angio oedema OR angioedema)^{1,3} 'angio oedema'/exp OR 'angio oedema' OR angio AND ('oedema'/exp OR oedema) OR 'angioedema'/exp OR angioedema²</i>	5 511	12 581	163
#5	<i>(Angioneurotic oedema OR Angioneurotic edema OR angioneurotic swelling OR angioneurotic syndrome)^{1,3} angioneurotic AND ('oedema'/exp OR oedema) OR angioneurotic AND ('edema'/exp OR edema) OR angioneurotic AND ('swelling'/exp OR swelling) OR angioneurotic AND ('syndrome'/exp OR syndrome)²</i>	5 571	2 101	45
#6	<i>(Neurogenic edema)^{1,3} neurogenic AND ('edema'/exp OR edema)²</i>	865	1 158	8
#7	<i>(Giant urtica OR giant urticaria OR urtica gigantea)^{1,3} giant AND ('urtica'/exp OR urtica) OR giant AND ('urticaria'/exp OR urticaria) OR 'urtica'/exp OR urtica AND gigantea²</i>	5 448	2	1
#8	<i>(Urticaria edematosa)^{1,3} 'urticaria'/exp OR urticaria AND edematosa²</i>	0	0	0
#9	<i>(Milton urticaria)^{1,3} 'milton'/exp OR milton AND ('urticaria'/exp OR urticaria)²</i>	8	81	0
#10	<i>(Quincke edema)^{1,3} quincke AND ('edema'/exp OR edema)²</i>	5 425	360	0
#11	<i>(Wandering edema)^{1,3} wandering AND ('edema'/exp OR edema)²</i>	12	11	0

#12	<i>(Hereditary angioedema type III OR hereditary angioedema types I and II)</i> <i>1, 3</i> <i>hereditary AND ('angioedema'/exp OR angioedema) AND type AND iii OR</i> <i>hereditary AND ('angioedema'/exp OR angioedema) AND types AND i AND ii</i> <i>2</i>	62	146	9
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	7 027	14 914	203
Komparator/ nierefundowana technologia opcjonalna (koncentrat inhibitora C1 esterazy)				
#14	<i>(Berinert)</i> ^{1,3} <i>'berinert'/exp OR berinert</i> ²	23	2 648	4
#15	<i>(Human C1 esterase inhibitor concentrate)</i> ^{1,3} <i>'human'/exp OR human AND c1 AND ('esterase'/exp OR esterase) AND</i> <i>inhibitor AND concentrate</i> ²	125	121	3
#16	<i>(Plasma derived C1 esterase inhibitor concentrate)</i> ^{1,3} <i>'plasma'/exp OR plasma AND derived AND c1 AND ('esterase'/exp OR</i> <i>esterase) AND inhibitor AND concentrate</i> ²	20	17	1
#17	<i>(Complement component C1 esterase inhibitor)</i> ^{1,3} <i>'complement'/exp OR complement AND component AND c1 AND</i> <i>('esterase'/exp OR esterase) AND inhibitor</i> ²	600	964	2
#18	<i>(alpha 1 neuraminoglycoprotein)</i> ^{1,3} <i>alpha AND 1 AND neuraminoglycoprotein</i> ²	1	9	0
#19	<i>(c 1 esterase inhibitor OR c 1 inactivator OR c 1 inhibitor)</i> ^{1,3} <i>c AND 1 AND ('esterase'/exp OR esterase) AND inhibitor OR c AND 1 AND</i> <i>inactivator OR c AND 1 AND inhibitor</i> ²	63 510	699 100	9 396
#20	<i>(C1 esterase inhibitor OR c1 inactivator OR C1 inhibitor)</i> ^{1,3} <i>c1 AND ('esterase'/exp OR esterase) AND inhibitor OR c1 AND inactivator</i> <i>OR c1 AND inhibitor</i> ²	3 806	5 753	82
#21	<i>(c1s inhibitor)</i> ^{1,3} <i>'c1s'/exp OR c1s AND inhibitor</i> ²	303	3 050	3
#22	<i>(complement 1 inactivators OR complement 1 inhibitor)</i> ^{1,3} <i>'complement'/exp OR complement AND 1 AND inactivators OR</i> <i>'complement'/exp OR complement AND 1 AND inhibitor</i> ²	1 985	21 271	169
#23	<i>(complement c1 esterase inhibitor)</i> ^{1,3} <i>'complement'/exp OR complement AND c1 AND ('esterase'/exp OR esterase)</i> <i>AND inhibitor</i> ²	600	1 076	13
#24	<i>(complement C1 inactivator protein OR complement C1 inactivator proteins</i> <i>OR complement C1 inhibitor protein)</i> ^{1,3} <i>'complement'/exp OR complement AND c1 AND inactivator AND</i> <i>('protein'/exp OR protein) OR 'complement'/exp OR complement AND c1</i>	2 396	3 196	34

	<i>AND inactivator AND ('proteins'/exp OR proteins) OR 'complement'/exp OR complement AND c1 AND inhibitor AND ('protein'/exp OR protein) ²</i>			
#25	<i>(complement component 1 inhibitor OR complement component inactivator) ^{1,3} 'complement'/exp OR complement AND component AND 1 AND inhibitor OR 'complement'/exp OR complement AND component AND inactivator ²</i>	2 331	373	14
#26	<i>(complement component c1 inactivator OR complement component c1 inhibitor) ^{1,3} 'complement'/exp OR complement AND component AND c1 AND inactivator OR 'complement'/exp OR complement AND component AND c1 AND inhibitor ²</i>	2 680	2 892	6
#27	<i>(complement inactivating factor) ^{1,3} 'complement'/exp OR complement AND inactivating AND factor ²</i>	110	145	7
#28	<i>(complement subcomponent c1s inhibitor) ^{1,3} 'complement'/exp OR complement AND subcomponent AND ('c1s'/exp OR c1s) AND inhibitor ²</i>	22	34	0
#29	<i>(esterase c 1 inhibitor OR esterase c1 inhibition) ^{1,3} 'esterase'/exp OR esterase AND c AND 1 AND inhibitor OR 'esterase'/exp OR esterase AND c1 AND inhibition ²</i>	6 233	285	33
#30	#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	67 091	713 406	9 545
Komparator/ technologia opcjonalna (placebo)				
#31	<i>Placebo ^{1,3} 'placebo'/exp OR placebo ²</i>	154 557	286 077	127 068
Razem				
#32	#30 AND #31	858	34 973	3 896
#33	#13 AND #32	35	1 019	22
#34	#33*	13	213	-
#35	#34^	13	208	-

* zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń; ^ publikacje w językach English, German, French, Polish;
Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Podsumowanie

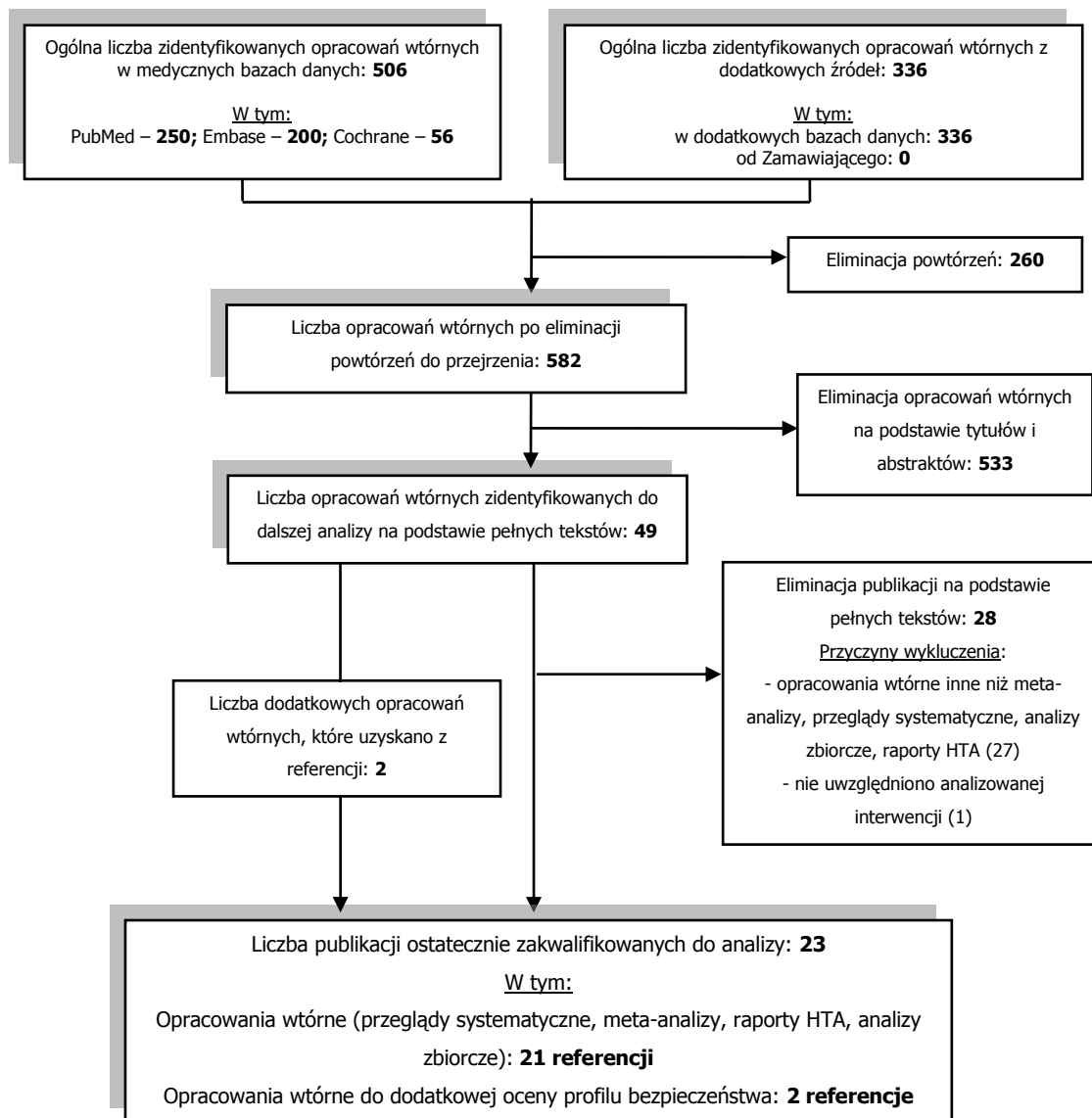
W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 pierwotne, randomizowane badania kliniczne, bezpośrednio porównujące koncentrat inhibitora C1 esteraazy z placebo w leczeniu ostrych

napadów obrzęku naczynioruchowego u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym; badanie o akronimie: I.M.P.A.C.T.1 opisane w referencjach [14], [17]-[21] oraz badanie Kunschak et al. 1998 [22] i Waytes et al. 1996 [23]. Odnaleziono również referencje przedstawiające wyniki badania o akronimie I.M.P.A.C.T.2 [30]-[33], będącego kontynuacją (fazą otwartą) badania o akronimie I.M.P.A.C.T.1. oraz publikację włączoną do opracowań wtórnych (badań wtórnych) [45].

14.1.4. Wyniki przeglądu medycznych baz danych

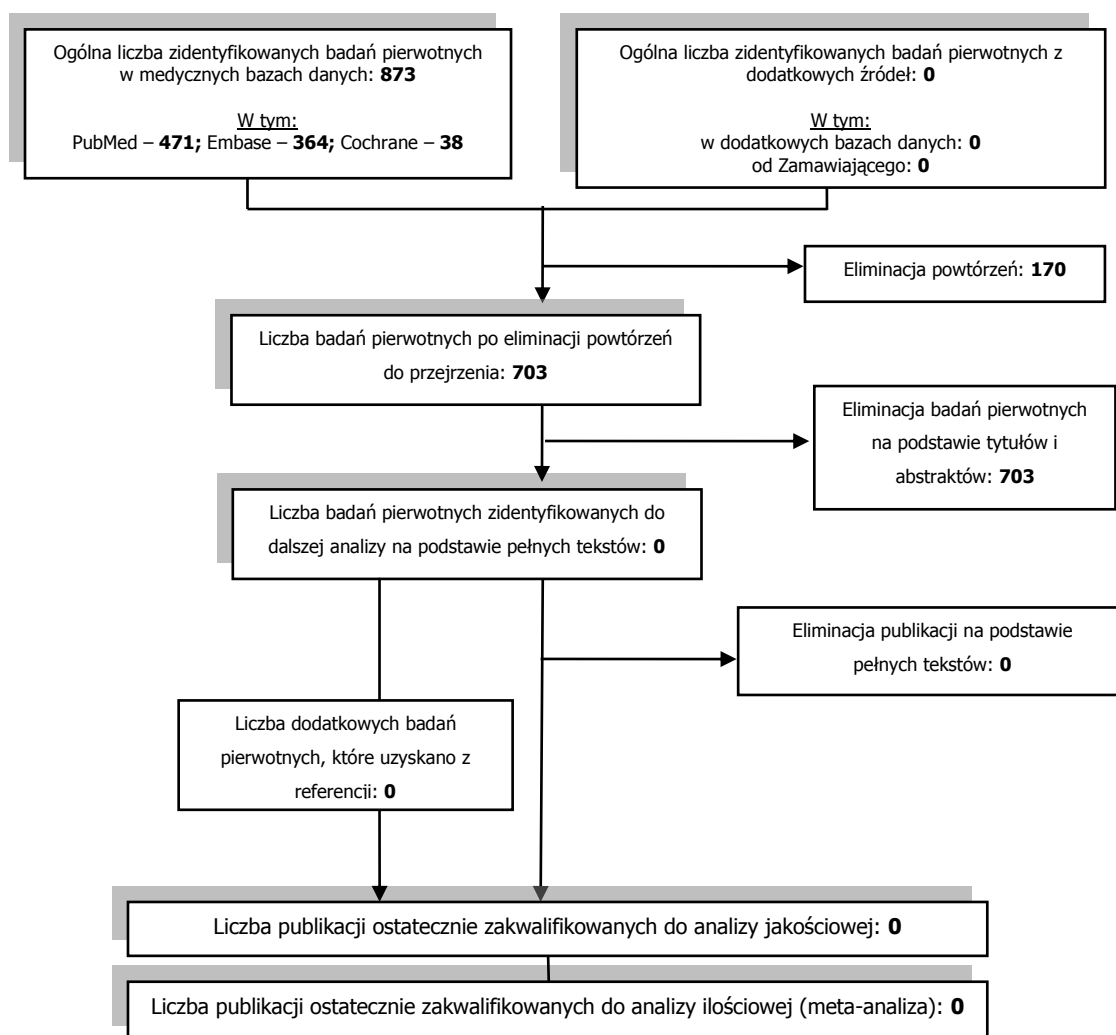
W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań wtórnych (badań wtórnych)/ badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej analizowanych schematów terapeutycznych.

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 wtórnych (badań wtórnych)/ badań klinicznych).



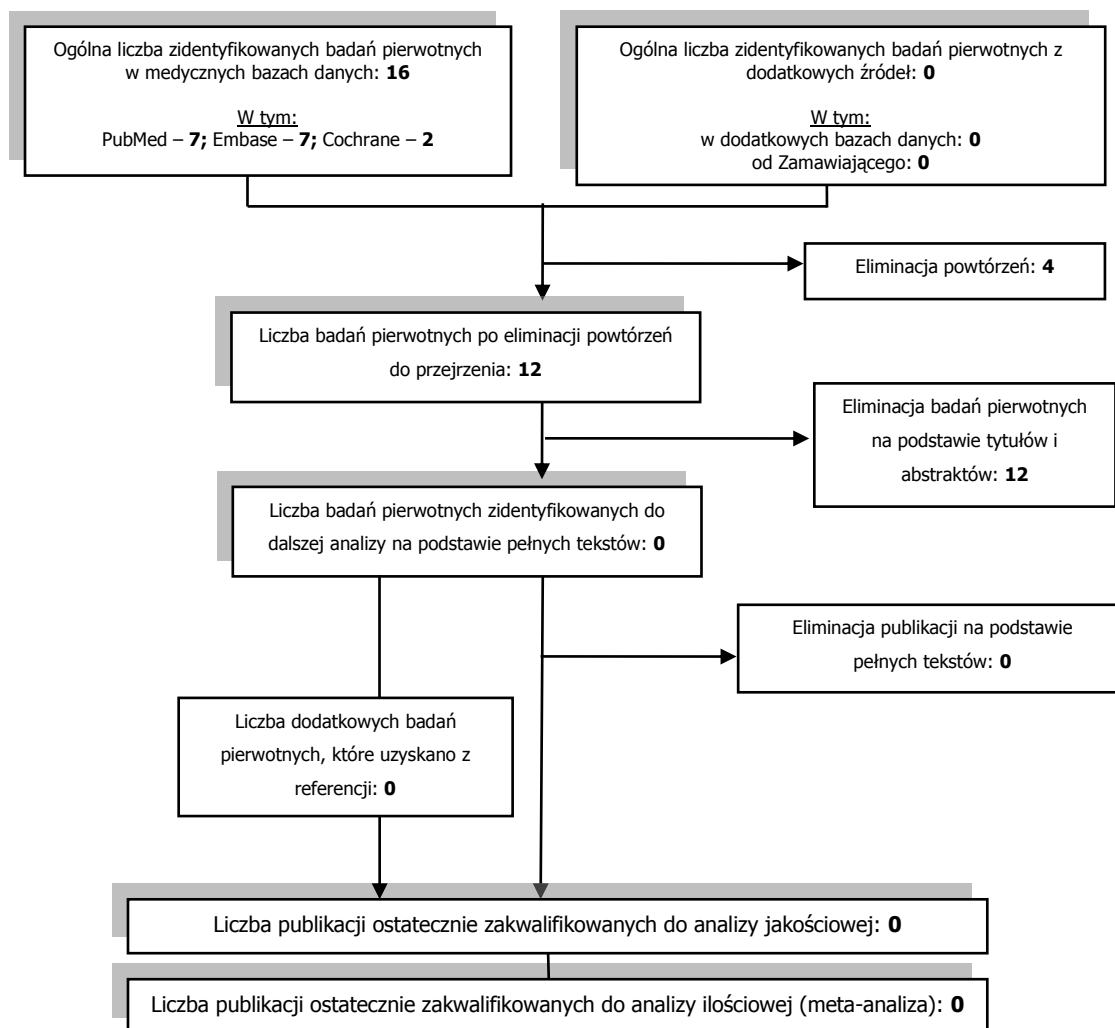
Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych – badań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) stosowanego w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań wtórnych (badań wtórnych), odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 20 opracowań wtórnych (badań wtórnych) o charakterze meta-analiz, przeglądów systematycznych, raportów HTA oraz analiz zbiorczych opisanych w 21 referencjach [44]-[64] oraz 2 opracowania wtórne (badania wtórne) włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa [37], [38].



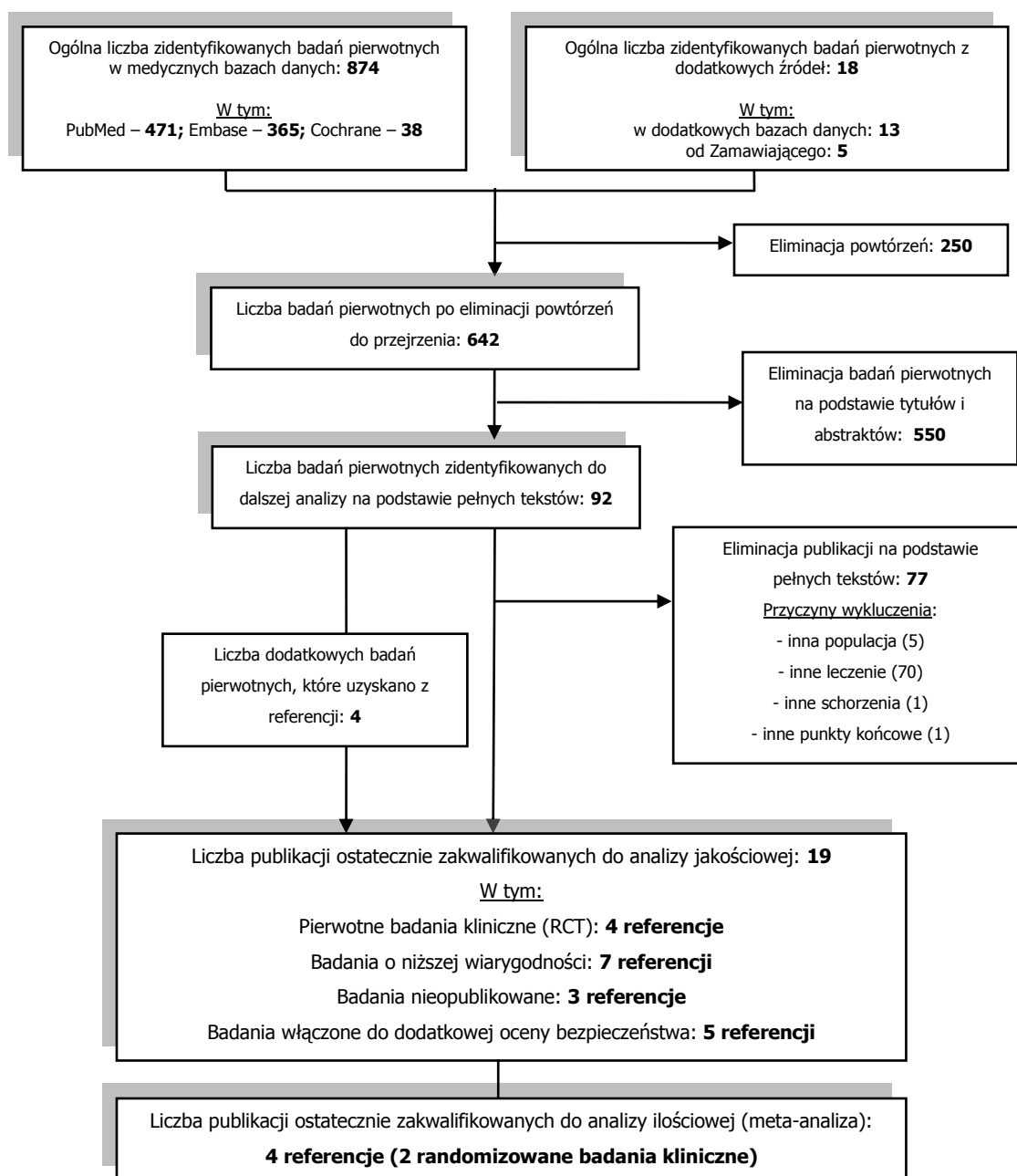
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) w porównaniu do produktu leczniczego Berinert® P (koncentrat inhibitora C1 esterazy) stosowanych w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym - porównanie bezpośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie odnaleziono żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących konestat alfa z koncentratem inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.



Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) w porównaniu do produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant) stosowanych w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym - porównanie bezpośrednie.

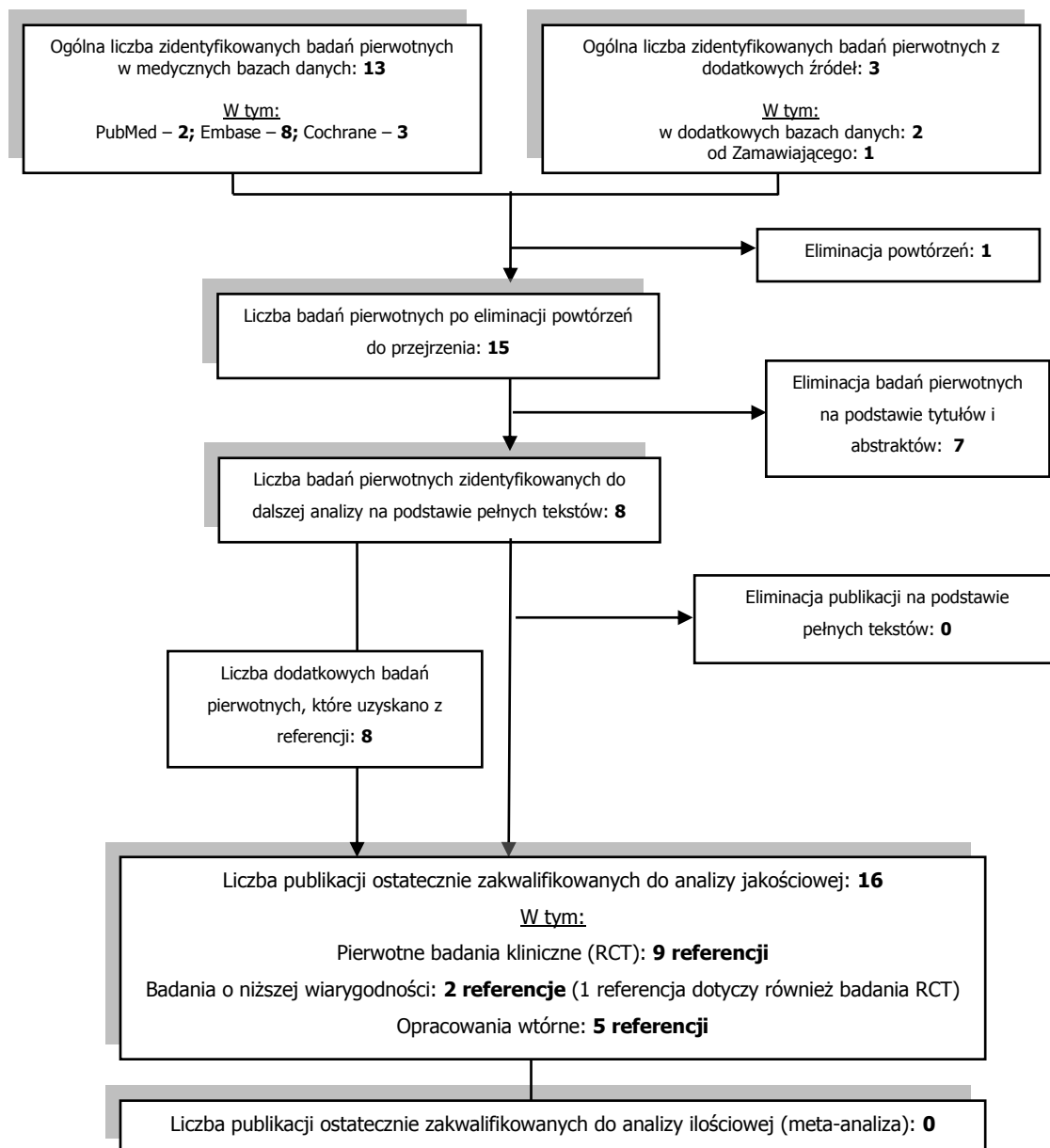
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie odnaleziono żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących konestat alfa z ikatybantem w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.



Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) stosowanego w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym - porównanie pośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne (opisane w 4 referencjach), bezpośrednio porównujące konestat alfa z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym [1]-[2] i [3]-[4]. Ponadto, zidentyfikowano 5 badań o niższej wiarygodności (3 badania bez grupy kontrolnej [24], [25], [26]-[26a], 2 badania

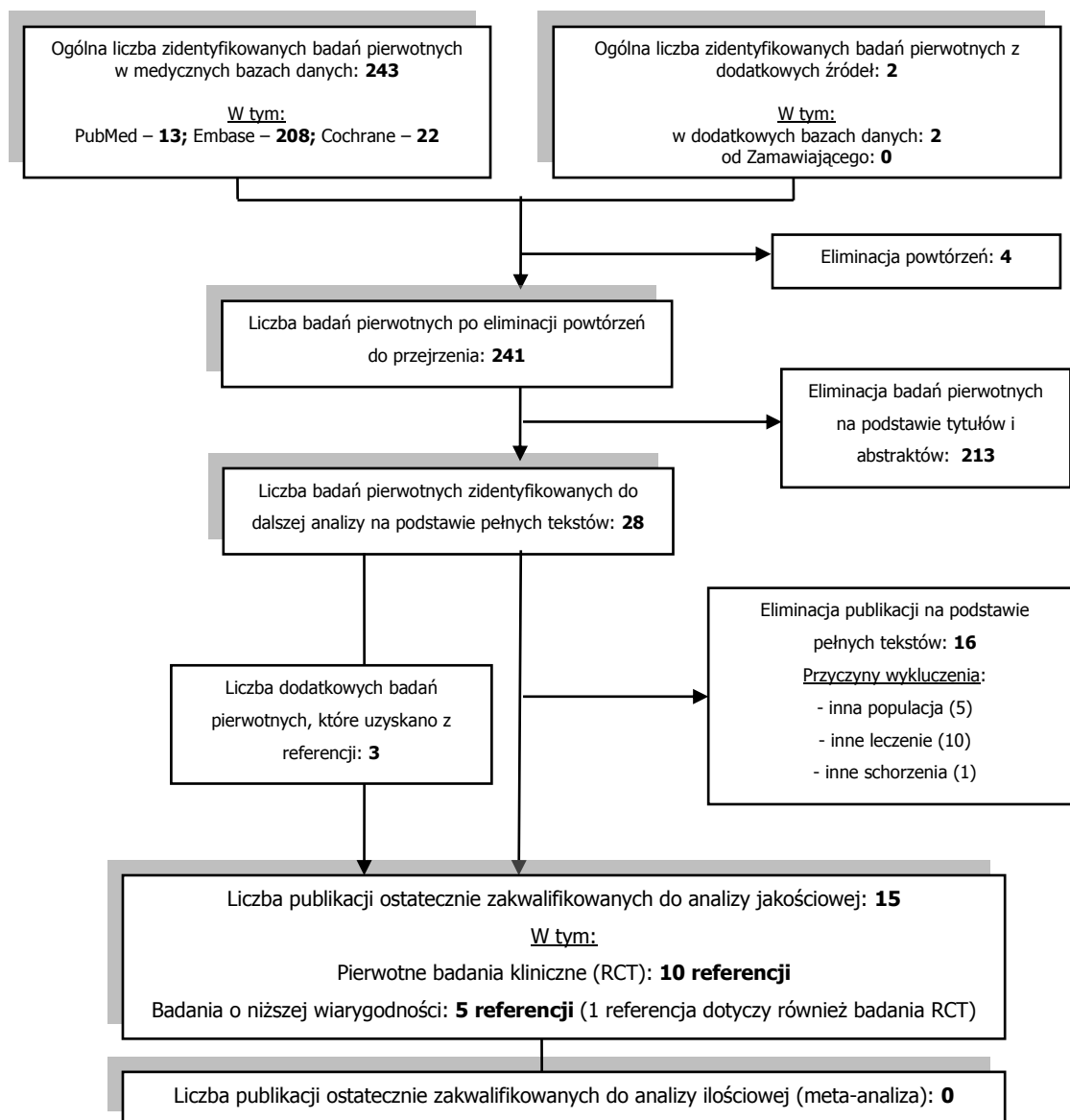
opisowe [27]-[28], [29]), 3 badania nieopublikowane [34], [35], [36] oraz 3 badania I/II fazy włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (opisane w referencjach [39]-[43]).



Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Firazy® (ikatytu) stosowanego w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym - porównanie pośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne (opisane w 9 referencjach), bezpośrednio porównujące ikatytu z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u

osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym [5]-[10] i [11]-[13]. Ponadto, zidentyfikowano 2 badania o niższej wiarygodności (2 badania bez grupy kontrolnej [10] i [11]; w referencji [11] przedstawiono wyniki dotyczące fazy randomizowanej i otwartej badania [5]-[10]) oraz 5 opracowań wtórnych (badań wtórnych) – analiz zbiorczych (opisanych w referencjach [56]-[60]).



Schemat 6. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Berinert® P (koncentrat inhibitora C1 esterazy) stosowanego w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym – porównanie pośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne (opisane w 10

referencjach), bezpośrednio porównujące koncentrat inhibitora C1 esterazy z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym [14]-[21] i [22]-[23]. Ponadto, zidentyfikowano 1 badanie o niższej wiarygodności (badanie bez grupy kontrolnej [30]-[33] i [21]; w referencji [21] przedstawiono wyniki dotyczące fazy randomizowanej i otwartej badania [14]-[21]).

14.2. Tabelaryczne zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej

W analizie uwzględniono jedynie publikacje dotyczące wskazania rejestracyjnego dla produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa), stosowanego w leczeniu 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):

- porównywano z innymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi) od tych uwzględnionych w analizie,
- podawano wraz z innymi lekami, 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,
- testowano przy zastosowaniu modeli zwierzęcych,

nie uwzględniono również publikacji, w których:

- leczono inne schorzenia u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym,
- opisywano mutacje genetyczne odpowiadające za chorobę,
- zawarto opisy przypadków pacjentów sprzed 2000 roku (wówczas nie prowadzono jeszcze badań nad konestatem alfa).

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

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

Tabela 46. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej dotyczących stosowania konestatu alfa (Ruconest®) oraz komparatorów (technologii opcjonalnych: koncentrat inhibitora C1 esterazy, ikatybant) w leczeniu osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Zastosowano inne leczenie niż konestat alfa	[66] Kalfus et al. 2009, [68] Gwynn 1974, [69] Beck et al. 1973, [70] Bas et al. 2006, [71] Martinez-Saguer et al. 2011, [144] Craig et al. 2010, [145] Bork et al. 2001, [146] Bethune et al. 2000, [150] Chung et al. 2012, [151] Rohdenberg et al. 2012, [152] Greve et al. 2011, [154] Komen et al. 2011, [157] Baliga et al. 2011, [159] Hippe et al. 2010, [160] Szema 2010, [161] Yazawa et al. 2010, [162] Jorge et al. 2009, [163] Libert et al. 2009, [164] Wakisaka et al. 2008, [166] Nagler et al. 2008, [167] Zingale et al. 2008, [170] Rice et al. 2008, [173] Yano et al. 2007, [175] Bouillet et al. 2007,

	[177] Dehne et al. 2007, [178] Williams et al. 2007, [179] Baraza et al. 2007, [180] Guarino et al. 2006, [181] Nathani et al. 2006, [183] Bork et al. 2006, [184] Minville et al. 2006, [185] El Hachem et al. 2005, [186] Fiedler et al. 2005, [187] O'Brier et al. 2005, [188] Ohsawa et al. 2004, [189] Santaella et al. 2004, [190] Karim et al. 2004, [191] Ergin et al. 2003, [193] Roberts et al. 2003, [194] Farkas et al. 2002, [195] Seth et al. 2002, [197] Aziz et al. 2002, [198] Steinbach et al. 2001, [199] Berkun et al. 2001, [200] Dirks et al. 2001, [201] Liekenbrocker et al. 2001, [202] Sadeghi et al. 2001, [203] Neri et al. 2000, [204] McGlinchey et al. 2000, [205] Burak et al. 2000, [206] Freeman 2000, [216] Jacobs 2011, [217] Lumry 2011, [218] Janardhanan et al. 2007, [219] Hsieh et al. 2002, [220] Dinkel et al. 2001, [227] Seifarth et al. 2009, [226] Maskatia et al. 2010, Matesic et al. 2006, [232] Steiss et al. 2002, [228] Montalto et al. 2007, [230] Ricketti et al. 2007, [225] Bouilland et al. 2010, [229] Fain 2007.
Inna populacja (np. pacjenci z nabytym obrzękiem naczynioruchowym)	[165] Er et al. 2008, [171] Hissaria et al. 2007, [174] Lin et al. 2007, [176] Lahiri et al. 2007, [196] Wellwood et al. 2001.
Inne schorzenia (pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym leczeni z innych przyczyn)	[67] Piller et al. 2006.
Analiza inny punktów końcowych (ocena genetyczna oraz objawów choroby pacjentów z Turcji z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym)	[153] Kesim et al. 2011.
Opracowania wtórne (badania wtórne) inne niż meta-analizy, przeglądy systematyczne, analizy zbiorcze, raporty HTA	[72] Lane et al. 2012, [73] Longhurst et al. 2012, [74] Bernstein 2011, [75] Banerji 2011, [76] Ciaccio 2011, [77] Thomas et al. 2011, [78] Tourangeau et al. 2011, [79] Zeerleder 2011, [80] Parikh et al. 2011, [81] Parish 2011, [82] Varga et al. 2011, [83] Antoniu 2011, [84] Riedl 2011, [85] Khan 2011, [86] Johnston 2011, [87] Anon 2011, [88] Cicardi et al. 2010, [89] Nzeako 2010, [90] Banerji 2010, [91] Firszt et al. 2010, [92] Davies et al. 2010, [93] Morcavallo et al. 2010, [94] Nagy et al. 2010, [95] Maurer et al. 2010, [96] Ebo et al. 2010, [97] Cicardi et al. 2010, [98] Levy et al. 2010, [99] Van Sickels et al. 2010, [100] Papadopoulou-Alataki 2010, [101] Weis 2009, [102] Christiansen et al. 2009, [103] Frigas et al. 2009, [104] Szema et al. 2009, [105] Banerji et al. 2009, [106] Cugno et al. 2009, [107] Reshef et al. 2008, [108] Epstein et al. 2008, [109] Turcu et al. 2009, [110] Krassilnikova et al. 2008, [111] Muszyńska et al. 2008, [112] Zuraw 2008, [113] Temino et al. 2008, [114] Longhurst 2008, [115] Frank 2008, [116] Bowen et al. 2008, [117] Merk 2007, [118] Cicardi et al. 2007, [119] Farkas et al. 2007, [120] Lock et al. 2007, [121] Kozowicz et al. 2006, [122] Longhurst et al. 2006, [123] Zuraw 2006, [124] Frank 2006, [125] Sachse et al. 2006, [126] Bas et al. 2006, [127] Frank 2005, [128] Bracho 2005, [129] Zuraw 2005, [130] Bowen et al. 2004, [131] Maeda et al. 2003, [132] Ritchie 2003, [133] Bork et al. 2003, [134] Fay et al. 2002, [135] Nzeako et al. 2001, [136] Bork et al. 2000, [137] Karlis et al. 1997, [138] Khalife et al. 1996, [139] Greaves et al. 1991, [140] Laurent et al. 1991, [141] Sim et al. 1990, [142] Atkinson 1979, [143] Hack et al. 2012, [149] Bork 2010, [155] Verdi et al. 2011, [156] Richman et al. 2012, [158] Morcavallo et al. 2010, [168] Sanchez et al. 2008, [169] Serrano et al. 2008, [172] Chawla et al. 2007, [182] Huang et al. 2005, [192] Bork et al. 2003, [207] Elnicki 1992, [208] Singh et al. 1992, [209] Ruddy 1988, [210] Legendre et al. 1985, [211] Brok et al. 1984, [212] El-Ghazali 1980, [213] Lohle et al. 1980, [214] Delfino et al. 1978, [215] Frank 2005, [221] Kemp et al. 2009, [222] Farkas et al. 2002, [223] Cicardi et al. 2012, [65] Kaplan et al. 2010, [224] Fain 2011.
Raport HTA w trakcie opracowywania i w języku hiszpańskim	[147] Parada 2010.

Opracowanie wtórne (badanie wtórne; przegląd systematyczny, meta-analiza, analiza zbiorcza, raport HTA) nieodpowiadające tematowi analizy	[148] Floccard et al. 2011.
Dostęp tylko do abstraktu publikacji, dlatego brak możliwości oceny jakie dokładnie leczenie zastosowano w przypadku poszczególnych opisów przypadków	[233] Yilmaz et al. 2000.

14.3. Charakterystyki Produktów Leczniczych

14.3.1. Charakterystyka interwencji (technologii wnioskowanej) - produkt leczniczy Ruconest[®] (konestat alfa)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Ruconest[®] (konestat alfa) firmy Pharming Group N.V. [37].

Grupa farmakoterapeutyczna: nie przydzielono.

Kod ATC: nie przydzielono.

Mechanizm działania:

Konestat alfa, rekombinowany inhibitor esterazy składowej 1 (C1) ludzkiego układu dopełniacza (rhC1INH), jest analogiem ludzkiego C1 INH, wytwarzanym za pomocą technologii rekombinacji DNA w mleku transgenicznych królików (zawierających gen kodujący ludzki C1 INH). Sekwencja aminokwasów w konestacie alfa jest identyczna jak w ludzkim C1 INH. C1 INH wywiera hamujący wpływ na wiele proteaz układu kontaktu i układu dopełniacza, porównywalny z obserwowanymi dla inhibitora C1 pochodzącego z osocza ludzkiego. Składowa dopełniacza C4 jest substratem dla aktywowanych C1. Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym mają małe stężenia C4 w krążeniu. Tak jak w przypadku C1 INH pochodzącego z osocza ludzkiego, wpływ farmakodynamiczny konestatu alfa na C4 polega na zależnym od dawki przywróceniu homeostazy układu dopełniacza u pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym.

Postać farmaceutyczna:

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Proszek barwy białej do złamanej bieli.

Wskazania do stosowania:

Produkt leczniczy Ruconest[®] jest wskazany w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1.

Dawkowanie i sposób podawania:

Produkt leczniczy Ruconest[®] jest przeznaczony do podawania dożylnego. Zalecana dawka preparatu to jedno wstrzyknięcie dożylnie 50 jednostek/kg masy ciała dla dorosłych o masie ciała do 84 kg i jedno wstrzyknięcie dożylnie 4 200 jednostek (dwie fiołki) dla dorosłych o masie ciała 84 kg lub więcej.

W większości przypadków do opanowania ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego wystarcza podanie jednej dawki produktu leczniczego Ruconest[®]. W przypadku niedostatecznej odpowiedzi klinicznej można podać dodatkową dawkę leku (50 jednostek/kg masy ciała do 4 200 jednostek). Nie należy podawać więcej niż dwie dawki w ciągu 24 godzin.

Leczenie produktem leczniczym Ruconest[®] należy rozpocząć pod kierunkiem i nadzorem lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Produkt leczniczy Ruconest[®] powinien być podawany przez pracownika służby zdrowia. Pacjentom, którzy wcześniej nie otrzymywali produktu leczniczego Ruconest[®], należy wykonać test na obecność przeciwciał IgE przeciwko naskórkowi królika przed rozpoczęciem leczenia produktem Ruconest[®].

Dzieci i młodzież: Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Ruconest[®] u dzieci w wieku 0 do 12 lat.

Osoby w podeszłym wieku (≥65 lat): Dane dotyczące stosowania leku u osób w wieku powyżej 65 lat są ograniczone. Brak podstaw wskazujących, że osoby w wieku powyżej 65 lat miałyby inaczej odpowiadać na produkt leczniczy Ruconest[®].

Specjalne grupy pacjentów:

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ konestat alfa nie podlega klirensowi nerkowemu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu leczniczego Ruconest[®] u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Zaburzenia czynności wątroby mogą prowadzić do wydłużenia okresu półtrwania konestatu alfa w osoczu, ale nie wydaje się, by mogło to mieć znaczenie kliniczne. Brak zaleceń dotyczących dostosowania dawki.

Przeciwwskazania:

Znane lub podejrzewane uczulenie na króliki oraz nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Działania niepożądane:

Działania niepożądane związane z podaniem produktu leczniczego Ruconest[®] zostały szczegółowo omówione w rozdziale 7 niniejszego opracowania poświęconym dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Pharming Group N.V., Darwinweg 24, NL-2333 CR LEIDEN, Holandia.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/10/641/001.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.10.2010.

14.3.2. Charakterystyki interwencji alternatywnych – komparatorów (technologii opcjonalnych)

14.3.2.1. Charakterystyka produktu leczniczego Firazyr[®] (ikatybant)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Firazyr[®] (ikatybant) firmy RENTSCHLER Biotechnologie GmbH [257].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach serca, inne leki stosowane w chorobach serca.

kod ATC: C01EB19.

Mechanizm działania:

Napadom dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego towarzyszy wzrost uwalniania bradykininy, która jest kluczowym mediatorem w rozwoju objawów klinicznych. Substancja czynna produktu leczniczego Firazyr[®], ikatybant, jest selektywnym, kompetycyjnym antagonistą receptora bradykininy typu 2 (B2). Jest to syntetyczny decapeptyd o strukturze podobnej do bradykininy, lecz zawierający 5 aminokwasów niebiałkogennych.

Postać farmaceutyczna:

Roztwór do wstrzykiwań. Roztwór jest przezroczystym i bezbarwnym płynem.

Wskazania do stosowania:

Produkt leczniczy Firazyr[®] jest wskazany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora esterazy C1).

Dawkowanie i sposób podawania:

Produkt leczniczy Firazyr[®] jest przeznaczony do podawania podskórnego, najlepiej w okolicy brzucha, pod kontrolą pracownika służby zdrowia. Produkt leczniczy Firazyr[®] może być podawany samodzielnie lub przez opiekuna wyłącznie po przeszkoleniu w technice wykonywania wstrzyknięć podskórnych, przeprowadzonym przez pracownika służby zdrowia.

Zalecana dawka preparatu Firazyr[®] to jedno wstrzyknięcie podskórne (30 mg substancji aktywnej). W większości przypadków jedno wstrzyknięcie preparatu Firazyr[®] jest wystarczające do leczenia napadu. W przypadku niewystarczającego ustąpienia lub nawrotu objawów po 6 godzinach można wykonać drugie wstrzyknięcie preparatu Firazyr[®]. Jeżeli drugie wstrzyknięcie nie spowoduje wystarczającego ustąpienia objawów lub w przypadku zaobserwowania nawrotu objawów po dalszych 6 godzinach

można wykonać trzecie wstrzyknięcie preparatu Firazyr®. Nie należy wykonywać więcej niż 3 wstrzyknięcia preparatu Firazyr® w okresie 24 godzin. W badaniach klinicznych nie podawano więcej niż 8 wstrzyknięć preparatu Firazyr® na miesiąc.

Specjalne grupy pacjentów:

Pacjenci w podeszłym wieku: Informacje na temat stosowania leku u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone. U pacjentów w podeszłym wieku wykazano wzrost ekspozycji systemowej na ikatybant. Znaczenie tej obserwacji dla bezpieczeństwa leku Firazyr® jest nieznane.

Pacjenci z niewydolnością wątroby: Nie jest konieczne korygowanie dawek u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Pacjenci z niewydolnością nerek: Nie jest konieczne korygowanie dawek u pacjentów z niewydolnością nerek.

Dzieci i młodzież: Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Firazyr® u dzieci w wieku 0-18 lat. Brak dostępnych danych dotyczących dzieci i młodzieży.

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Działania niepożądane:

- bardzo częste: odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, obrzęk, uczucie ciepła, pieczenie, świąd, ból skóry),
- częste: dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (napady zgłaszano jako działania niepożądane, jednak na podstawie częstości występowania można uznać, że większość z nich stanowiły napady nawracające i niezwiązane z leczeniem lekiem Firazyr®), zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, wydłużenie czasu protrombinowego, zawroty głowy, bóle głowy, wysypka, świąd, rumień,
- niezbyt częste: nudności, wymioty, astenia, uczucie zmęczenia, gorączka, półpasiec, zapalenie gardła, stłuczenia, zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia glukozy, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, hiperurykemia, hiperglikemia, skurcz mięśni, białkomocz, astma, kaszel, zablokowany nos, uogólniona pokrzywka, uderzenia gorąca.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: RENTSCHLER Biotechnologie GmbH.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/08/461/001, EU/1/08/461/002.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11/07/2008.

14.3.2.1. Inhibitor C1 esterazy (Berinert[®] P)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie raportu EPAR oraz opracowania dotyczącego produktu leczniczego Berinert[®] P (inhibitor C1 esterazy) firmy CSL Behring Canada Inc [258].

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor-C1.

Kod ATC: B02AB03.

Mechanizm działania:

Koncentrat inhibitora C1 esterazy jest składnikiem osocza ludzkiego i należy do grupy inhibitorów proteaz serynowych. Wpływa on hamująco na układy: dopełniacza, kontaktu, fibrynolizy oraz proces krzepnięcia. U chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym występują niedobory inhibitora C1 esterazy lub zaburzenia w jego funkcji. Koncentrat inhibitora C1 esterazy jest otrzymywany w procesie technologicznym bezpośrednio z ludzkiego osocza i w sposób bezpośredni uzupełnia niedobór inhibitora C1 esterazy w organizmie.

Wskazania do stosowania:

Produkt leczniczy Berinert[®] P jest wskazany w leczeniu ostrych epizodów w przebiegu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I i typu II o umiarkowanym lub poważnym nasileniu w obrębie twarzy lub brzucha.

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Berinert[®] P w profilaktyce.

Dawkowanie i sposób podawania:

Zalecana dawka produktu leczniczego Berinert[®] P wynosi 20 jednostek/kg masy ciała (iniekcja dożylna). Lek jest przeznaczony do stosowania pod kontrolą pracownika służby zdrowia.

Specjalne grupy pacjentów:

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat):

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności leczenia produktem leczniczym Berinert[®] P w tej grupie chorych.

Dzieci (3-16 lat):

Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności leczenia produktem leczniczym Berinert[®] P w tej grupie wiekowej. W badaniach klinicznych nie uczestniczyła wystarczająco liczna grupa chorych, aby określić czy odpowiadają oni na terapię inaczej od dorosłych pacjentów.

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Działania niepożądane:

- rzadko obserwowano (1/10 000 pacjentów): rozwój zakrzepicy u osób z zespołem przesiąkania włóściczek, podwyższenie temperatury, reakcje skórne w miejscu podania leku, reakcje typu alergicznego lub anafilaktycznego tj. tachykardia, nadciśnienie lub niedociśnienie, duszności, bóle i zawroty głowy, nudności;
- bardzo rzadko obserwowano szok alergiczny.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: CSL Behring GmbH, Emil von Behring Strasse 76, 35041 Marburg, Germany.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/3/03/133.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11/07/2008.

14.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy / porównania pośredniego

14.4.1. Potencjalna możliwość przeprowadzenia meta-analizy

14.4.1.1. Konestat alfa vs placebo

Tabela 47. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym w porównaniu do placebo.

KONESTAT ALFA vs placebo						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji	Ocena Jadad
Badanie o akronimie C1 1205-01 [1]-[2]	RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, badanie II fazy, <i>superiority</i> , podtyp IIA, analiza mITT dla skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa oraz PPA dla skuteczności klinicznej.	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy (poziom inhibitora C1 esterazy <50% poziomu prawidłowego). N=38 Wiek: ≥12 lat <u>Intensywność ataku kwalifikująca do włączenia do badania</u> : ≥50 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS.	Konestat alfa w dawce 50 j./kg m.c., n=12 konestat alfa w dawce 100 j./kg m.c., n=13 placebo, n=13	<u>Odpowiedź na leczenie</u> - 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). <u>Niepowodzenie leczenia</u> - 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. <u>Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku</u> - 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 stanu początkowego (w przypadku gdy pacjent miał kilka obrzęków, do analizy wybierano czas dla lokalizacji, gdzie najwcześniej	Ocena ustępowania objawów w oparciu o wizualną skalę analogową do 4 godzin po podaniu preparatu oraz po 16, 24 i 48 godzinach (po tym czasie pomiar przynajmniej 1x dziennie aż do wystąpienia minimalnych objawów).	3

KONESTAT ALFA vs placebo						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji	Ocena Jadad
		<p><u>Umiejscowienie obrzęku występujące u pacjentów włączonych do badania:</u> obrzęk we wszystkich lokalizacjach.</p> <p><u>Stopień zaawansowania choroby na podstawie średniej liczby ataków/rok:</u> w przedziale od 27,7 do 34,5.</p> <p><u>Podanie preparatu w ciągu 5 godzin</u> od momentu pierwszych objawów ataku.</p>		<p>odnotowano poprawę) lub 1 stopień w 6-stopniowej skali oceny intensywności obrzęku w ocenie badacza.</p> <p><u>Czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku</u> – 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 oceny intensywności obrzęku w ocenie badacza.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u> - liczba działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ostre oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań niepożądanych. Stosowano definicje zawarte w MedDRA v9.1.</p>	Okres obserwacji pod kątem wystąpienia działań niepożądanych: 90 dni.	
Badanie o akronimie C1 1304-01 [3]-[4]	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA, badanie III fazy, analiza mITT dla skuteczności klinicznej i profilu	<p>Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy (poziom inhibitora C1 esterazy <50% poziomu prawidłowego).</p> <p>N=32</p> <p>Wiek: ≥16 lat</p>	Konestat alfa w dawce 100 j./kg m.c., n=16 placebo, n=16	<p><u>Odpowiedź na leczenie</u> - zdefiniowano jako odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w ciągu 4 godzin od momentu zastosowania terapii, czyli jeżeli pacjent odnotował co najmniej 20 mm zmniejszenie intensywności obrzęku w oparciu o wizualną skalę analogową (VAS).</p> <p><u>Niepowodzenie leczenia</u> - 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.</p>	Ocena ustępowania objawów w oparciu o wizualną skalę analogową do 4 godzin po podaniu preparatu oraz po 16, 24 i 48 godzinach (po tym czasie pomiar przynajmniej 1x dziennie aż do	3

KONESTAT ALFA vs placebo						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji	Ocena Jadad
	bezpieczeństwa oraz PPA dla skuteczności klinicznej.	<p><u>Intensywność ataku kwalifikująca do włączenia do badania:</u> ≥50 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS.</p> <p><u>Umiejscowienie obrzęku występujące u pacjentów włączonych do badania:</u> obrzęk we wszystkich lokalizacjach.</p> <p><u>Stopień zaawansowania choroby na podstawie średniej liczby ataków/rok:</u> w przedziale od 25,7 do 26,5.</p> <p><u>Podanie preparatu w ciągu 5 godzin</u> od momentu pierwszych objawów ataku.</p>		<p><u>Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku</u> - 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 stanu początkowego (w przypadku gdy pacjent miał kilka obrzęków, do analizy wybierano czas dla lokalizacji, gdzie najwcześniej odnotowano poprawę) lub 1 stopień w 6-stopniowej skali oceny intensywności obrzęku w ocenie badacza.</p> <p><u>Czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku</u> – 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 oceny intensywności obrzęku w ocenie badacza.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u> - liczba działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ostre oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań niepożądanych. Stosowano definicje zawarte w MedDRA v9.1.</p>	wystąpienia minimalnych objawów). Okres obserwacji pod kątem wystąpienia działań niepożądanych: 90 dni.	
Komentarz i podsumowanie metodyki badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy wyników badań						
Meta-analiza: badanie o akronimie C1 1205-01	<u>Identyczna metodyka badań:</u> RCT, podwójnie zamaskowane,	<u>Podobna populacja:</u> pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczyńioruchowym wywołanym niedoborem	<u>Identyczna dawka konestatu alfa</u> – 100 j./kg m.c.	<u>Identyczne punkty końcowe dotyczące skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa</u> oraz identycznie zdefiniowane.	<u>Identyczny okres obserwacji:</u> 48 godzin w odniesieniu do	<u>Identyczna ocena w skali Jadad:</u> 3 punkty.

KONESTAT ALFA vs placebo						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji	Ocena Jadad
[1]-[2] i badanie o akronimie C1 1304-01 [3]-[4]	wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA, analiza mITT dla skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa oraz PPA dla skuteczności klinicznej. <u>Różnica dotyczyła fazy badań:</u> badanie o akronimie C1 1205-01 [1]-[2] było II fazy, a badanie o akronimie C1 1304-01 [3]-[4] było III fazy.	inhibitora C1 esterazy oraz o podobnym: nasileniu ataku kwalifikującym do włączenia do badania, umiejscowieniu obrzęku, poziomie inhibitora C1 esterazy. <u>Różnica dotyczyła wieku pacjentów:</u> w badaniu o akronimie C1 1205-01 [1]-[2] wiek ≥ 12 lat, a w badaniu o akronimie C1 1304-01 [3]-[4] wiek ≥ 16 lat, <u>stopnia zaawansowania choroby na podstawie średniej liczby ataków/rok:</u> w badaniu o akronimie C1 1205-01 [1]-[2] w przedziale od 27,7 do 34,5, a w badaniu o akronimie C1 1304-01 [3]-[4] w przedziale od 25,7 do 26,5.	W badaniu o akronimie C1 1205-01 [1]-[2] oceniano również efektywność kliniczną dawki 50 j./kg m.c. konestatu alfa.		skuteczności leczenia, 90 dni w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii.	
<p>Podsumowując, ze względu na bardzo duże podobieństwa w: metodyce badań, charakterystyce populacji pacjentów, schemacie dawkowania leku, analizowanych punktach końcowych i ich definicjach, okresie obserwacji oraz ocenie wiarygodności badań, możliwe jest przeprowadzenie meta-analizy wyników obu badań o akronimach: C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] dla dawki 100 j./kg masy ciała.</p>						

* VAS, *Visual Analog Scale* - skala natężenia objawów obrzęku w ocenie pacjenta, gdzie 0 mm oznaczało "całkowity brak symptomów", a 100 mm - "nadzwyczajnie obciążający".

14.4.1.2. Ikatybant vs placebo

Tabela 48. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania ikatybantu w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczyńioruchowym w porównaniu do placebo.

IKATYBANT vs placebo						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji	Ocena Jadad
<p>Badanie o akronimie FAST-1 [5]-[10]</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA, analiza ITT dla skuteczności klinicznej i dla bezpieczeństwa.</p>	<p>Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczyńioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy (poziom inhibitora C1 esterazy <50% normy)</p> <p>N=56</p> <p>Wiek ≥18 lat.</p> <p><u>Intensywność ataku kwalifikująca do włączenia do badania:</u> ≥30 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS.</p> <p><u>Umiejscowienie obrzęku występujące u pacjentów włączonych do badania:</u> wyłączenie pacjentów z</p>	<p>Ikatybant 30 mg, n=27, placebo, n=29.</p> <p>(pacjenci z napadami obrzęków krtaniowych otrzymywali ikatybant w ramach fazy otwartej badania).</p>	<p><u>Czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta</u> - zdefiniowano jako czas do zmniejszenia intensywności objawów ataku obrzęku o 20-30 mm zależnie od intensywności początkowych objawów (≥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.</p> <p><u>Czas do prawie całkowitego ustąpienia obrzęku</u> – zdefiniowano jako czas do zmniejszenia intensywności obrzęku do 10 mm przy użyciu wizualnej skali analogowej; zmniejszenie obrzęku musiało się utrzymywać przez kolejne 3 pomiary.</p> <p><u>Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy</u> w ocenie pacjenta, a także w ocenie badacza (nie podano definicji).</p> <p><u>Odpowiedź na leczenie</u> zdefiniowano jako liczbę pacjentów, która odpowiedziała na zastosowaną terapię w ciągu 4 godzin od jej podania, czyli odnotowała klinicznie istotną poprawę tj. zmniejszenie intensywności objawów ataku obrzęku o 30% w porównaniu z oceną początkową.</p> <p><u>Redukcja intensywności obrzęku względem oceny początkowej</u> po 4 i po 12 godzinach przy użyciu wizualnej skali analogowej względem początkowej oceny.</p>	<p>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.</p>	<p>3</p>

IKATYBANT vs placebo						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji	Ocena Jadad
		<p>atakami krtaniowymi.</p> <p><u>Stopień zaawansowania choroby na podstawie liczby ataków:</u> 12–17 w ciągu 6 miesięcy (mediana).</p> <p><u>Poziom inhibitora C1 esterazy u pacjentów włączonych do badania:</u> <50% normy.</p> <p><u>Podanie leku w ciągu 6 godzin</u> od rozpoczęcia się ataku.</p>		<p><u>Konieczność zastosowania terapii ratunkowej</u> w ciągu pierwszych 12 lub 48 godzin od podania ikatybantu lub placebo zależnie od analizowanej grupy.</p> <p><u>Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku</u> w zależności od ich umiejscowienia: obrzęk skóry, ból skóry, ból brzucha; nie podano definicji (analiza <i>post hoc</i>).</p> <p><u>Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy objawów ataku obrzęku</u> w zależności od ich nasilenia; nie podano definicji (analiza <i>post hoc</i>).</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u> - liczba działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ostre oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań niepożądanych.</p>		
Badanie o akronimie FAST-3 [11]-[13]	RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, międzynarodowe w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA, analiza ITT dla skuteczności	<p>Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy (poziom inhibitora C1 esterazy <50% normy)</p> <p>N=98</p>	<p>Ogółem: ikatybant 30 mg, n=46, placebo, n=47; populacja bez ataków krtaniowych: ikatybant 30 mg, n=43, placebo, n=45;</p>	<p><u>Czas do wystąpienia poprawy objawów</u>, którą zdefiniowano jako 50% redukcję nasilenia objawów ataku obrzęku w obrębie skóry i/lub brzucha w oparciu o wizualną skalę analogową (VAS), z uwzględnieniem oceny: obrzęku skóry, bólu skóry i bólu brzucha, utrzymującej się przez 3 kolejne punkty czasowe obserwacji, pierwszy z tych 3 punktów czasowych był retrospektywnie uznawany za początek odpowiedzi na leczenie.</p> <p><u>Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy</u> zdefiniowano jako zdefiniowano jako czas do wystąpienia pierwszych objawów redukcji ataku obrzęku w kategoriach zmniejszenia obrzęku o: 31 mm w porównaniu do stanu początkowego</p>	Ocena ustępowania objawów na wizualnej skali analogowej co 30 minut przez pierwsze 4 godziny, następnie w 5, 6, między 8-12 godziną po	2

IKATYBANT vs placebo						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji	Ocena Jadad
	<p>klinicznej, analiza PPA dla bezpieczeństwa.</p>	<p>Wiek ≥ 18 lat.</p> <p><u>Intensywność ataku kwalifikująca do włączenia do badania:</u> ≥ 30 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS.</p> <p><u>Umiejscowienie obrzęku występujące u pacjentów włączonych do badania:</u> ataki we wszystkich lokalizacjach (wykluczano tylko pacjentów z ciężkimi atakami krtaniowymi).</p> <p><u>Stopień zaawansowania choroby na podstawie średniej liczby ataków:</u> 0,7–7,3 w ciągu 6 miesięcy.</p> <p><u>Poziom inhibitora C1 esterazy u pacjentów włączonych do badania:</u> $< 50\%$ normy.</p>	<p>populacja z atakami krtaniowymi: ikatybant 30 mg, n=3, placebo, n=2.</p> <p>(ikatybant podawany w dawce 30 mg w fazie otwartej pacjentom z poważnymi atakami krtaniowymi N=5).</p>	<p>wynoszącego 100 mm, 21 mm w porównaniu do stanu początkowego wynoszącego 30 mm, 68% w porównaniu do stanu początkowego wynoszącego < 30 mm.</p> <p><u>Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie pacjenta</u> zdefiniowano jako czas, w którym pacjent zaobserwował początek poprawy (przy użyciu wizualnej skali analogowej).</p> <p><u>Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie badacza</u> zdefiniowano jako czas, w którym badacz zaobserwował początek poprawy (przy użyciu wizualnej skali analogowej).</p> <p><u>Czas do prawie całkowitego ustąpienia obrzęku</u> zdefiniowano jako czas do zmniejszenia intensywności obrzęku poniżej 10 mm przy użyciu wizualnej skali analogowej; zmniejszenie obrzęku musiało się utrzymywać przez kolejne 3 pomiary.</p> <p><u>Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy</u> ocenianego na podstawie 8-stopniowej skali intensywności obrzęku dokonana przez badacza oraz przez pacjenta, ustąpienie objawu zdefiniowano jako 50% redukcję w stosunku do pomiaru początkowego.</p> <p><u>Czas do wystąpienia objawów poprawy</u> oceniany w odniesieniu do pojedynczych objawów (obrzęku skóry, bólu skóry, bólu brzucha) na podstawie wizualnej skali analogowej, ustąpienie objawu zdefiniowano jako 50% redukcję w stosunku do pomiaru początkowego.</p>	<p>zastosowaniu leczenia oraz w dniach 2-5 i 14 dla skuteczności oraz w dniach 2-5 i 14 oraz 5 i 24 tygodniu dla bezpieczeństwa, działania niepożądane podano po 16 dniach od podania terapii.</p>	

IKATYBANT vs placebo						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji	Ocena Jadad
		Podanie leku w ciągu 6 godzin od rozpoczęcia się ataku.		<p><u>Konieczność zastosowania terapii ratunkowej</u> zanim ustąpiły objawy ataku, czyli zanim doszło do 50% redukcji nasilenia objawów ataku lub w ciągu 5 dni od ataku.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u> - liczba działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ostre oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań niepożądanych.</p>		
Komentarz i podsumowanie metodyki badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy wyników badań: IKATYBANT vs placebo						
<p>Badanie o akronimie FAST-1 [5]-[10] vs badanie o akronimie FAST-3 [11]-[13]</p>	<p><u>Identyczny opis obu badań:</u> RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, międzynarodowe w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA, analiza ITT dla skuteczności klinicznej.</p> <p>Różnice dotyczyły analizy populacji bezpieczeństwa: analiza ITT w</p>	<p><u>Podobna populacja:</u> pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy oraz o podobnym: nasileniu ataku kwalifikującym do włączenia do badania, poziomie inhibitora C1 esterazy, wieku, podanie leku w ciągu 6 godzin od rozpoczęcia się ataku.</p> <p><u>Różnice dotyczyły:</u> umiejscowienia obrzęku</p>	<p><u>Identyczna dawka ikatybantu – 30 mg.</u></p>	<p><u>Niektóre punkty końcowe były podobnie zdefiniowane w obu badaniach:</u> <i>czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy</i> w ocenie pacjenta, a także w ocenie badacza; <i>czas do prawie całkowitego ustąpienia obrzęku</i> zdefiniowano jako pierwszy z 3 kolejnych pomiarów, w którym wszystkie pomiary przeprowadzone w oparciu o wizualną skalę analogową były mniejsze niż 10 mm; <i>profil bezpieczeństwa</i> - liczba działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ostre oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań niepożądanych.</p> <p><u>Różnice dotyczyły analizy punktów końcowych:</u> <u>w badaniu o akronimie FAST-1 [5]-[10]:</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</p>	<p><u>Podobny okres obserwacji:</u> ocena ustępowania objawów na wizualnej skali analogowej co 30 minut przez pierwsze 4 godziny, następnie w godzinach 5 i 6 po zastosowaniu leczenia oraz w dniach 2-5. Wizyty kontrolne w 2-5 i 14 dni oraz w 5 i 24 tygodniu.</p>	<p><u>Różnice w ocenie w skali Jadad:</u> w badaniu o akronimie FAST-1 [5]-[10] 3 punkty, a w badaniu o akronimie FAST-3 [11]-[13] 2 punkty.</p>

IKATYBANT vs placebo						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji	Ocena Jadad
	badaniu o akronimie FAST-1 [5]-[10] i analiza PPA w badaniu o akronimie FAST-3 [11]-[13].	<p>kwalityfikującego do włączenia do badania: w badaniu o akronimie FAST-1 [5]-[10] wyłączano pacjentów z atakami krtaniowymi vs badanie o akronimie FAST-3 [11]-[13], 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 [5]-[10] vs 0,7–7,3 (średnia na 6 miesięcy) w badaniu o akronimie FAST-3 [11]-[13].</p>		<p>pomiary, a pierwszy z nich uznawano za wystąpienie istotnej klinicznie poprawy; <i>odpowiedź na leczenie</i> zdefiniowano jako liczbę pacjentów, która odpowiedziała na zastosowaną terapię w ciągu 4 godzin od jej podania, czyli odnotowała klinicznie istotną poprawę tj. zmniejszenie intensywności objawów ataku obrzęku o 30% w porównaniu z oceną początkową;</p> <p><i>czas do wystąpienia poprawy</i> oceniany w odniesieniu do pojedynczych objawów (obrzęku skóry, bólu skóry, bólu brzucha) na podstawie wizualnej skali analogowej, nie podano definicji (analiza <i>post hoc</i>);</p> <p><i>czas do wystąpienia poprawy</i> oceniany w odniesieniu do nasilenia objawów, nie podano definicji (analiza <i>post hoc</i>);</p> <p><i>konieczność zastosowania terapii ratunkowej</i> w ciągu pierwszych 12 lub 48 godzin od ataku.</p> <p>w badaniu o akronimie FAST-3 [11]-[13]:</p> <p><i>czas do wystąpienia poprawy</i> - zdefiniowano jako zmniejszenie obrzęku o 50% w odniesieniu do pomiaru początkowego, utrzymujący się przez kolejne 3 pomiary, pierwszy z tych pomiarów uznano za początek klinicznie istotnej poprawy, pomiar na podstawie wizualnej skali analogowej VAS;</p> <p><i>czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy</i> oceniany na podstawie 8-stopniowej skali intensywności obrzęku przez badacza oraz przez pacjenta, ustąpienie objawu zdefiniowano jako 50% redukcję w stosunku do pomiaru początkowego;</p> <p><i>czas do wystąpienia poprawy</i> oceniany w odniesieniu do pojedynczych objawów (obrzęku skóry, bólu skóry, bólu brzucha) na podstawie wizualnej skali analogowej, ustąpienie objawu zdefiniowano jako 50% redukcję w stosunku do pomiaru początkowego;</p> <p><i>konieczność zastosowania terapii ratunkowej</i> zanim ustąpiły objawy ataku, czyli</p>	<p><u>Różnice dotyczyły obserwacji w godzinach:</u> między 8, 10, 12-15 godziną po zastosowaniu leczenia w badaniu o akronimie FAST-1 [5]-[10] vs między 8-12 godziną, w 14 dniu po zastosowaniu leczenia, działania niepożądane podano po 16 dniach od podania terapii w badaniu o akronimie FAST-3 [11]-[13].</p>	

IKATYBANT vs placebo						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji	Ocena Jadad
				zanim doszło do 50% redukcji nasilenia objawów ataku lub w ciągu 5 dni od ataku.		
<p style="text-align: center;">Podsumowując, ze względu na różnice w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyce populacji pacjentów (umieszczenie obrzęku, stopień zaawansowania choroby, w badaniu o akronimie FAST-1 [5]-[10] wyłączano pacjentów z atakami krtaniowymi vs w badaniu o akronimie FAST-3 [11]-[13] wykluczano tylko pacjentów z poważnymi obrzękami krtaniowymi), <ul style="list-style-type: none"> • większości analizowanych punktów końcowych i ich definicji, • okresie obserwacji (skuteczność kliniczna: po 5 dniach obserwacji w badaniu o akronimie FAST-1 [5]-[10] vs po 14 dniach obserwacji w badaniu o akronimie FAST-3 [11]-[13]; profil bezpieczeństwa: 24 tygodnie w badaniu o akronimie FAST-1 [5]-[10] vs 16 dni obserwacji w badaniu o akronimie FAST-3 [11]-[13]), <ul style="list-style-type: none"> • ocenie wiarygodności badań (badanie o akronimie FAST-1 [5]-[10] 3 punkty vs badanie o akronimie FAST-3 [11]-[13] 2 punkty), <p style="text-align: center;">nie jest możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników obu badań o akronimach: FAST-1 [5]-[10] i FAST-3 [11]-[13].</p>						

14.4.1.3. Koncentrat inhibitora C1 esterazy vs placebo

Tabela 49. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym w porównaniu do placebo.

KONCENTRAT INHIBITORA C1 ESTERAZY vs placebo						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji	Ocena Jadad
Badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.-1 [14]-[21]	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe w układzie	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy,	Koncentrat inhibitora C1 esterazy 10 j./kg m.c., n=40, koncentrat inhibitora C1 esterazy 20 j./kg m.c.,	<u>Odsetek pacjentów, u których objawy ataku obrzęku naczynioruchowego uległy pogorszeniu</u> w czasie od 2 do 4 godzin od zastosowania terapii, oceniane jako pogorszenie przynajmniej jednego z objawów ataku obrzęku w porównaniu z oceną początkową.	Czas obserwacji wyniósł 4 godziny po zastosowaniu preparatu, 9 dni dla działań	4

KONCENTRAT INHIBITORA C1 ESTERAZY vs placebo						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji	Ocena Jadad
	równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA, analiza ITT dla skuteczności klinicznej; analiza PPA dla profilu bezpieczeństwa	N=125 Wiek ≥6 lat. <u>Intensywność ataku kwalifikująca do włączenia do badania:</u> brak danych. <u>Umiejscowienie obrzęku występujące u pacjentów włączonych do badania:</u> wyłączenie pacjenci z obrzękami zlokalizowanymi w obrębie jamy brzusznej (wykluczono obrzęk skórny) lub twarzy (wykluczono obrzęk krtaniowy). <u>Stopień zaawansowania choroby na podstawie średniej liczby ataków/rok:</u> brak danych. <u>Poziom inhibitora C1 esterazy u pacjentów włączonych do badania:</u> brak danych.	n=43, placebo, n=42.	<u>Odsetek pacjentów, którym podano terapię ratunkową,</u> 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. <u>Średnia liczba epizodów wymiotów</u> w ciągu 4 godzin od zastosowania terapii. <u>Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy</u> - subiektywna ocena pacjenta (nie stosowano skali) w ciągu 24 godzin od zastosowania leczenia. <u>Czas do wystąpienia całkowitej poprawy</u> wszystkich objawów obrzęku (w tym bólu) subiektywna ocena pacjenta (nie stosowano skali) w ciągu 24 godzin od zastosowania leczenia. <u>Profil bezpieczeństwa</u> - liczba działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ostre oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań niepożądanych. Stosowano definicje zawarte w klasyfikacji MedDRA v10.0.	niepożądanych, możliwość zakażenia chorobami wirusowymi oceniano do 12 tygodni po leczeniu.	

KONCENTRAT INHIBITORA C1 ESTERAZY vs placebo						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji	Ocena Jadad
<p>Badanie Kunschak et al. [22] oraz Waytes et al. [23]</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA, analiza ITT oraz PPA dla skuteczności klinicznej i analiza PPA dla bezpieczeństwa.</p>	<p>Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy (poziom inhibitora C1 poniżej 30% normy)</p> <p>N=36</p> <p>Wiek: ≥ 7 lat.</p> <p><u>Intensywność ataku kwalifikująca do włączenia do badania:</u> brak danych.</p> <p><u>Umiejscowienie obrzęku występujące u pacjentów włączonych do badania:</u> wszystkie lokalizacje.</p> <p><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.</p>	<p>Koncentrat inhibitora C1 esterazy 25 j./kg m.c., n=18, placebo, n=18.</p>	<p><u>Czas rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku</u> przy pierwszym ataku mierzony od momentu zastosowania terapii.</p> <p><u>Czas do całkowitego ustąpienia obrzęku</u> przy pierwszym ataku mierzony od momentu zastosowania terapii.</p> <p><u>Odpowiedź na leczenie</u> 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.</p> <p><u>Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów</u> we wszystkich lokalizacjach od momentu zastosowania terapii, nie określono sposobu oceny.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u> - Wymieniono przykłady najczęściej występujących działań niepożądanych - brak jednoznacznej oceny profilu bezpieczeństwa. Nie podano zestawu pojęć, na podstawie którego opierano się przy ocenie działań niepożądanych.</p>	<p>Okres obserwacji 24 godziny dla działań niepożądanych, możliwość zakażenia wirusami w wyniku transmisji badano do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia.</p>	<p>3</p>

KONCENTRAT INHIBITORA C1 ESTERAZY vs placebo						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji	Ocena Jadad
		<p><u>Poziom inhibitora C1 esterazy u pacjentów włączonych do badania:</u> <30% normy.</p> <p>Włączeni pacjenci zgłosili się nie później niż do 5 godzin po pierwszych objawach ataku.</p>				
Komentarz i podsumowanie metodyki badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy wyników badań:						
KONCENTRAT INHIBITORA C1 ESTERAZY vs placebo						
<p>Badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] i badanie Kunschak et al. [22] oraz Waytes et al. [23]</p>	<p><u>Podobny opis badania:</u> RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, międzynarodowe w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA.</p> <p><u>Różnice dotyczyły:</u> badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] było międzynarodowe, w</p>	<p><u>Podobna populacja:</u> pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy.</p> <p><u>Umiejscowienie obrzęku występujące u pacjentów włączonych do badania:</u> wyłączenie pacjenci z obrzękami zlokalizowanymi w obrębie jamy brzusznej (wykluczono obrzęk skórny) lub twarzy (wykluczono obrzęk krtaniowy) w badaniu o akronimie</p>	<p><u>Badania różniły się zastosowanym schematem dawkowania koncentratu inhibitora C1 esterazy:</u> 10 j./kg m.c. lub 20 j./kg m.c. w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] vs 25 j./kg m.c. w badaniu Kunschak et al. [22] oraz Waytes et al. [23].</p>	<p><u>Badania różniły się analizowanymi punktami końcowymi i ich definicjami:</u> <u>w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21]:</u> <i>odsetek pacjentów</i>, u których objawy ataku obrzęku naczynioruchowego uległy pogorszeniu w czasie od 2 do 4 godzin od zastosowania terapii; <i>odsetek pacjentów, którym podano terapię ratunkową;</i> <i>średnia liczba epizodów wymiotów</i> w ciągu 4 godzin od zastosowania terapii; <i>czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy</i> w ciągu 24 godzin od zastosowania leczenia (subiektywna ocena pacjenta, nie stosowano skali); <i>czas do wystąpienia całkowitej poprawy</i> wszystkich objawów obrzęku w tym bólu w ciągu 24 godzin od zastosowania leczenia (subiektywna ocena pacjenta, nie stosowano skali); <i>profil bezpieczeństwa</i> - liczba działań niepożądanych związanych z</p>	<p><u>Badania różniły się okresem obserwacji:</u> 4 godziny po zastosowaniu terapii, 9 dni dla działań niepożądanych w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] vs 24 godziny dla skuteczności i działań</p>	<p><u>Badania różniły się oceną w skali Jadad:</u> 4 punkty w badaniu [14]-[21] vs 3 punkty w badaniu [22]-[23].</p>

KONCENTRAT INHIBITORA C1 ESTERAZY vs placebo						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji	Ocena Jadad
	<p>przeciwnie do badania Kunschak et al. [22] oraz Waytes et al. [23];</p> <p>w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.-1 [14]-[21] przeprowadzono analizę ITT dla skuteczności klinicznej i analizę PPA dla profilu bezpieczeństwa, a w badaniu Kunschak et al. [22] oraz Waytes et al. [23] przeprowadzono analizę ITT oraz PPA dla skuteczności klinicznej oraz analizę PPA dla profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] vs wszystkie lokalizacje w badaniu Kunschak et al. [22] oraz Waytes et al. [23].</p> <p><u>Stopień zaawansowania choroby na podstawie średniej liczby ataków/rok</u>: brak danych w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] vs w przedziale od 9,4 do 10,9, minimum 5 ataków w ciągu ostatniego roku w badaniu Kunschak et al. [22] oraz Waytes et al. [23].</p> <p><u>Poziom inhibitora C1 esterazy u pacjentów włączonych do badania</u>: brak danych w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] vs w badaniu Kunschak et al. [22] oraz Waytes et al. [23].</p>		<p>zastosowanym leczeniem, ostre oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań niepożądanych; stosowano definicje zawarte w MedDRA v10.0.</p> <p>vs</p> <p><u>w badaniu Kunschak et al. [22] oraz Waytes et al. [23]:</u></p> <p><i>czas rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku</i> przy pierwszym ataku mierzony od momentu zastosowania terapii;</p> <p><i>czas do całkowitego ustąpienia obrzęku</i> przy pierwszym ataku mierzony od momentu zastosowania terapii;</p> <p><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;</p> <p><i>czas do rozpoczęcia ustępowania objawów</i> we wszystkich lokalizacjach od momentu zastosowania terapii, nie określono sposobu oceny;</p> <p><i>profil bezpieczeństwa</i> - wymieniono tylko przykłady najczęściej występujących działań niepożądanych; nie podano zestawu pojęć, na podstawie którego opierano się przy ocenie działań niepożądanych.</p>	<p>niepożądanych w badaniu Kunschak et al. [22] oraz Waytes et al. [23].</p> <p><u>Podobny okres obserwacji</u> w odniesieniu do możliwości zakażenia wirusami w wyniku transmisji badano do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia.</p>	

KONCENTRAT INHIBITORA C1 ESTERAZY vs placebo						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji	Ocena Jadad
<p style="text-align: center;">Podsumowując, ze względu na istotne różnice w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schemacie dawkowania leku (10 j./kg m.c. lub 20 j./kg m.c. w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] vs 25 j./kg m.c. w badaniu Kunschak et al. [22] oraz Waytes et al. [23]), • charakterystyce populacji pacjentów (wyłączenie pacjenci z obrzękami zlokalizowanymi w obrębie jamy brzusznej (wykluczono obrzęk skórny) lub twarzy (wykluczono obrzęk krtańowy) w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] vs wszystkie lokalizacje w badaniu Kunschak et al. [22] oraz Waytes et al. [23]), • okresie obserwacji (4 godziny po zastosowaniu terapii i 9 dni dla działań niepożądanych w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] vs 24 godziny dla skuteczności i działań niepożądanych w badaniu Kunschak et al. [22] oraz Waytes et al. [23]) <ul style="list-style-type: none"> • oraz analizowanych punktach końcowych i ich definicjach, <p style="text-align: center;"><u>nie było możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników obu badań: o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] i Kunschak et al. [22], Waytes et al. [23].</u></p>						

14.4.2. Potencjalna możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego

14.4.2.1. Konestat alfa vs koncentrat inhibitora C1 esterazy

Tabela 50. Porównanie pierwotnych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy konstatem alfa i koncentratem inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchomym poprzez wspólny komparator - placebo.

KONESTAT ALFA vs KONCENTRAT INHIBITORA C1 ESTERAZY						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji	Ocena Jadad
<p>Meta-analiza badania o akronimie C1 1205-01 [1]-[2] i badania o akronimie C1 1304-01 [3]-[4] dla dawki 100 j./kg m.c. lub badanie o akronimie C1 1205-01 [1]-[2] dla dawki 50 j./kg m.c.</p> <p>(metodyka badań o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-</p>	<p><u>Identyczna metodyka badań:</u> RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, międzynarodowe w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA.</p> <p><u>Różnice dotyczyły rodzaju analizy:</u> w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] analiza ITT dla skuteczności klinicznej i analiza PPA dla profilu</p>	<p><u>Podobna populacja:</u> pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchomym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy.</p> <p><u>Różnica dotyczyła:</u> <u>wieku pacjentów:</u> w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] wiek ≥ 6 lat vs w badaniu o akronimie C1 1205-01 [1]-[2] wiek ≥ 12 lat, a w badaniu o akronimie C1 1304-01 [3]-[4] wiek ≥ 16 lat; <u>intensywności ataku kwalifikującej do włączenia do badania:</u> brak danych w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1</p>	<p>Koncentrat inhibitora C1 esterazy w dawkach 10 j./kg m.c. lub 20 j./kg m.c. w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21].</p> <p>Konestat alfa w dawkach 50 j./kg m.c. lub 100 j./kg m.c. (meta-analiza) w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4].</p>	<p><u>Różne lub odmiennie zdefiniowane punkty końcowe dotyczące skuteczności klinicznej:</u></p> <p><u>w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21]:</u></p> <p><i>czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy</i> - subiektywna ocena pacjenta, nie stosowano skali w ciągu 24 godzin od zastosowania terapii;</p> <p><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;</p> <p><i>odsetek pacjentów</i>, u których objawy ataku obrzęku naczyń ruchomego uległy pogorszeniu w czasie od 2 do 4 godzin od zastosowania terapii;</p> <p><i>odsetek pacjentów, którym podano terapię ratunkową</i>, 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;</p> <p><i>średnia liczba epizodów wymiotów</i> w ciągu 4 godzin od zastosowania terapii;</p> <p>vs</p> <p><u>w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4]:</u></p> <p><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</p>	<p><u>Różny czas obserwacji:</u> 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 [14]-[21] vs 48 godzin w odniesieniu do skuteczności</p>	<p><u>Różnice w ocenie w skali Jadad:</u> 4 punkty w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] vs 3 punkty w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4].</p>

KONESTAT ALFA vs KONCENTRAT INHIBITORA C1 ESTERAZY						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji	Ocena Jadad
[4] była bardzo podobna) vs badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21]	bezpieczeństwa vs w badaniach o C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] analiza mITT dla skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa oraz analiza PPA dla skuteczności klinicznej.	[14]-[21] vs ≥ 50 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4]; <u>umiejscowienia obrzęku:</u> wyłączenie 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 [14]-[21] vs obrzęk we wszystkich lokalizacjach w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4]; <u>stopnia zaawansowania choroby na podstawie średniej liczby ataków/rok:</u> brak danych w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] vs w badaniu o akronimie C1 1205-01 [1]-[2] w przedziale od 27,7 do 34,5, a w badaniu o akronimie C1 1304-01 [3]-[4] w przedziale		w porównaniu do punktu początkowego (w przypadku gdy pacjent miał kilka obrzęków, do analizy wybierano czas dla lokalizacji, gdzie najwcześniej odnotowano poprawę) lub 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 o co najmniej 1 stopień 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 pierwszych 4 godzin lub po zanotowaniu pierwszej poprawy lub pacjent przyjął leki mogące zaburzać działanie zastosowanej terapii przed wystąpieniem pierwszych objawów poprawy. <u>Podobna ocena punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa, przy zastosowaniu innej wersji klasyfikacji działań niepożądanych:</u> <u>w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21]:</u> profil bezpieczeństwa - liczba działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ostre oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań niepożądanych; stosowano definicje zawarte w MedDRA v10.0 vs	leczenia i 90 dni w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4].	

KONESTAT ALFA vs KONCENTRAT INHIBITORA C1 ESTERAZY						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji	Ocena Jadad
		od 25,7 do 26,5; <u>poziomu inhibitora C1 esterazy</u> : brak danych w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] vs <50% normy w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4]; <u>podanie terapii w ciągu 5 godzin od momentu pierwszych objawów ataku</u> w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] vs brak danych w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21].		<u>w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4]</u> : profil bezpieczeństwa - liczba działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ostre oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań niepożądanych. Stosowano definicje zawarte w MedDRA v9.1.		
<p style="text-align: center;">Podsumowując, ze względu na istotne różnice w:</p> <ul style="list-style-type: none"> analizowanej populacji (w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] analiza mITT dla skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa oraz analiza PPA dla skuteczności klinicznej vs w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] analiza ITT dla skuteczności klinicznej i analiza PPA dla profilu bezpieczeństwa), charakterystyce populacji pacjentów (nasilenie ataku kwalifikującego do włączenia do badania, umiejscowienie obrzęku, stopień zaawansowania choroby, poziom inhibitora C1 esterazy, wiek, czas podania leku od wystąpienia pierwszych objawów obrzęku), analizowanych punktach końcowych (w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] analizowano odpowiedź na leczenie vs w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] analizowano liczbę pacjentów, u których wystąpiły wymioty oraz konieczność zastosowania terapii ratunkowej), definicjach punktów końcowych (w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] 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 [14]-[21] czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy, czas do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów obrzęku, odsetek pacjentów, u których objawy ataku obrzęku naczynioruchowego uległy pogorszeniu), 						

KONESTAT ALFA vs KONCENTRAT INHIBITORA C1 ESTERAZY						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji	Ocena Jadad
<ul style="list-style-type: none"> okresie obserwacji (4 godziny i 48 godzin w odniesieniu do skuteczności leczenia i 90 dni (około 13 tygodni) w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] vs 4 godziny po zastosowaniu terapii, 9 dni dla działań niepożądanych oraz ocena możliwości zakażenia chorobami wirusowymi do 12 tygodni po leczeniu w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21]), <ul style="list-style-type: none"> ocenie wiarygodności badań (3 punkty w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] vs 4 punkty w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21]), opublikowaniu wyników (referencje dotyczące badań o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] zostały dostarczone przez Zamawiającego opracowanie oraz pochodzą z rejestru badań klinicznych vs badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21], które jest opublikowane), <p>nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego między konestatem alfa i koncentratem inhibitora C1 esterazy poprzez placebo.</p>						
<p>Meta-analiza badania o akronimie C1 1205-01 [1]-[2] i badania o akronimie C1 1304-01 [3]-[4] dla dawki 100 j./kg m.c. lub badanie o akronimie C1 1205-01 [1]-[2] dla dawki 50 j./kg m.c.</p> <p>(metodyka badań o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4])</p>	<p><u>Identyczna metodyka badań:</u></p> <p>RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA.</p> <p><u>Różnice dotyczyły:</u></p> <p>badanie [22]-[23] nie było międzynarodowe, w przeciwieństwie do badań o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4]; w badaniu [22]-[23]</p>	<p><u>Podobna populacja:</u></p> <p>pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy, włączeni pacjenci zgłosili się nie później niż do 5 godzin po pierwszych objawach ataku; pacjentów włączano niezależnie od umiejscowienia obrzęku.</p> <p><u>Różnica dotyczyła:</u></p> <p><u>wieku pacjentów:</u></p> <p>w badaniu [22]-[23] wiek ≥ 7 lat vs w badaniu o akronimie C1 1205-01 [1]-[2] wiek ≥ 12 lat i w badaniu o akronimie C1 1304-01 [3]-[4] wiek ≥ 16 lat; <u>intensywność ataku</u></p>	<p>Koncentrat inhibitora C1 esterazy w dawce 25 j./kg m.c. w badaniu [22]-[23]</p> <p>Konestat alfa w dawkach: 50 j./kg m.c. lub 100 j./kg m.c. w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4].</p>	<p><u>Różne lub odmiennie zdefiniowane punkty końcowe dotyczące skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa:</u></p> <p><u>w badaniu [22]-[23]:</u></p> <p><i>czas rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku</i> przy pierwszym ataku mierzony od momentu zastosowania terapii;</p> <p><i>czas do całkowitego ustąpienia obrzęku</i> przy pierwszym ataku mierzony od momentu zastosowania terapii;</p> <p><i>czas do rozpoczęcia ustępowania objawów</i> we wszystkich lokalizacjach od momentu zastosowania terapii, nie określono sposobu oceny;</p> <p><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;</p> <p><i>profil bezpieczeństwa</i> - wymieniono przykłady najczęściej występujących działań niepożądanych; nie podano zestawu pojęć, na podstawie którego opierano się przy ocenie działań niepożądanych</p> <p>vs</p> <p><u>w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4]:</u></p> <p><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</p>	<p><u>Różny okres obserwacji:</u></p> <p>24 godziny dla działań niepożądanych i ocena możliwości zakażenia wirusami w wyniku transmisji do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia w badaniu [22]-[23]</p> <p>vs</p> <p>48 godzin w odniesieniu do skuteczności leczenia i 90 dni w odniesieniu do</p>	<p><u>Taka sama ocena w skali Jadad:</u></p> <p>3 punkty.</p>

KONESTAT ALFA vs KONCENTRAT INHIBITORA C1 ESTERAZY						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji	Ocena Jadad
[4] była bardzo podobna) vs badanie Kunschak et al. [22] oraz Waytes et al. [23]	przeprowadzono analizę ITT oraz PPA dla skuteczności klinicznej i analizę PPA dla profilu bezpieczeństwa vs w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] przeprowadzono analizę mITT dla skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa oraz analiza PPA dla skuteczności klinicznej.	<u>kwalfikującej do włączenia do badania:</u> brak danych w badaniu [22]-[23] vs ≥ 50 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4]; <u>stopnia 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 [22]-[23] vs w przedziale od 25,7 do 34,5 w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4]; <u>poziom inhibitora C1 esterazy:</u> <30% normy w badaniu [22]-[23] vs <50% normy w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4].		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 o co najmniej 1 punkt 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 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.	bezpieczeństwa terapii w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4].	
Podsumowując, ze względu na istotne różnice w:						
<ul style="list-style-type: none"> analizowanej populacji (w przeciwieństwie do badań o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4], badanie [22]-[23] nie było międzynarodowe; w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] analiza mITT dla skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa oraz analizę PPA dla skuteczności klinicznej vs w badaniu [22]-[23] przeprowadzono analizę ITT oraz PPA dla skuteczności klinicznej), 						

KONESTAT ALFA vs KONCENTRAT INHIBITORA C1 ESTERAZY						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji	Ocena Jadad
<ul style="list-style-type: none"> • charakterystyce populacji pacjentów (nasilenie ataku kwalifikującego do włączenia do badania, stopień zaawansowania choroby, poziom inhibitora C1 esterazy, 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 badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] vs 4 godziny lub 24 godziny dla działań niepożądanych oraz ocena możliwości zakażenia chorobami wirusowymi do 12 miesięcy po leczeniu w badaniu [22]-[23]), • opublikowaniu wyników (referencje dotyczące badań o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] zostały dostarczone przez Zamawiającego opracowanie vs badanie [22]-[23], które jest opublikowane), nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego między konestatem alfa i koncentratem inhibitora C1 esterazy poprzez placebo. 						

14.4.2.2. Konestat alfa vs ikatybant

Tabela 51. Porównanie pierwotnych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy konestatem alfa i ikatybantem w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym poprzez wspólny komparator - placebo.

KONESTAT ALFA vs IKATYBANT						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji	Ocena Jadad
Meta-analiza badania o akronimie C1 1205-01 [1]-[2] i badania o akronimie C1 1304-01	<u>Identyczna metodyka badań:</u> RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym,	<u>Podobna populacja:</u> pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy oraz o podobnym poziomie inhibitora C1 esterazy (<50% normy).	<u>Konestat alfa</u> w dawce 50 j./kg m.c. lub 100 j./kg m.c. (meta-analiza) <u>Ikatybant</u> w dawce 30 mg.	<u>W badaniach analizowano odmienne punkty końcowe:</u> <u>w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4]:</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,	<u>Różny okres obserwacji:</u> ocena ustępowania objawów w oparciu o wizualną skalę analogową do 4 godzin po podaniu terapii oraz po 16,	<u>Podobna ocena w skali Jadad:</u> badania o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-

KONESTAT ALFA vs_IKATYBANT						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji	Ocena Jadad
<p>[3]-[4] dla dawki 100 j./kg m.c. lub badanie o akronimie C1 1205-01 [1]-[2] dla dawki 50 j./kg m.c. (metodyka badań o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] była bardzo podobna) vs badanie o akronimie FAST-1 [5]-[10]</p>	<p><i>superiority</i>, podtyp IIA.</p> <p><u>Różnica dotyczyła:</u> w badaniach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] przeprowadzono analizę mITT dla skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa oraz analizę PPA dla skuteczności klinicznej vs w badaniu o akronimie FAST-1 [5]-[10] przeprowadzono analizę ITT dla skuteczności i bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Różnica dotyczyła:</u> wieku w badaniu o akronimie C1 1205-01 [1]-[2] wiek ≥ 12 lat, a w badaniu o akronimie C1 1304-01 [3]-[4] wiek ≥ 16 lat vs w badaniu o akronimie FAST-1 [5]-[10] wiek ≥ 18 lat; <u>intensywności ataku kwalifikującej do włączenia do badania:</u> ≥ 50 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] vs ≥ 30 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS w badaniu o akronimie FAST-1 [5]-[10], <u>umiejscowienia obrzęku:</u> obrzęk we wszystkich lokalizacjach w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] vs z wykluczeniem obrzęków</p>		<p>vs</p> <p><u>w badaniu o akronimie FAST-1 [5]-[10]: konieczność zastosowania terapii ratunkowej; czas do rozpoczęcia ustępowania obrzęku w ocenie pacjenta i badacza; redukcja intensywności objawów obrzęku po 4 i 12 godzinach; czas do rozpoczęcia ustępowania obrzęku oceniany w odniesieniu do pojedynczych objawów (obrzęku skóry, bólu skóry, bólu brzucha); czas do rozpoczęcia ustępowania obrzęku oceniany w zależności od nasilenia obrzęku.</u></p> <p><u>W badaniach analizowano odmiennie zdefiniowane punkty końcowe: w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4]: 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);</u></p> <p>vs</p> <p><u>w badaniu o akronimie FAST-1 [5]-[10]: odpowiedź na leczenie w ciągu - 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;</u></p> <p><u>w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4]: 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</u></p>	<p>24 i 48 godzinach (po tym czasie pomiar przynajmniej 1x dziennie aż do wystąpienia minimalnych objawów), 90 dni w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii w badaniach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] 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</p>	<p>[4] oraz badanie o akronimie FAST-1 [5]-[10] oceniono na 3 punkty.</p>

KONESTAT ALFA vs_IKATYBANT						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji	Ocena Jadad
		<p>krtaniowych w badaniu o akronimie FAST-1 [5]-[10], <u>stopnia zaawansowania choroby</u>: na podstawie średniej liczby ataków/rok w badaniu o akronimie C1 1205-01 [1]-[2] w przedziale od 27,7 do 34,5, a w badaniu o akronimie C1 1304-01 [3]-[4] w przedziale od 25,7 do 26,5</p> <p>vs</p> <p>na podstawie liczby ataków: 12–17 w ciągu 6 miesięcy (mediana) w badaniu o akronimie FAST-1 [5]-[10], <u>czasu podania leku podanie od momentu pierwszych objawów ataku</u>: w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] w ciągu 5 godzin vs w badaniu o akronimie FAST-1 [5]-[10] w ciągu 6 godzin.</p>		<p>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;</p> <p>vs</p> <p><u>w badaniu o akronimie FAST-1 [5]-[10]:</u> <i>czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy</i> - zdefiniowano jako zmniejszenie obrzęku o 30% lub 50% (analiza <i>post hoc</i>) w odniesieniu do pomiaru początkowego, utrzymujący się przez kolejne 3 pomiary, pierwszy z tych pomiarów uznano za początek klinicznie istotnej poprawy, pomiar na podstawie wizualnej skali analogowej VAS;</p> <p><u>w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4]:</u> <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 o co najmniej 1 stopień w 6-stopniowej skali oceny intensywności obrzęku w ocenie badacza,</p> <p>vs</p> <p><u>w badaniu o akronimie FAST-1 [5]-[10]:</u> <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.</p> <p><u>W badaniach analizowano podobne punkty końcowe z zakresu profilu bezpieczeństwa:</u> liczba działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ostre oraz</p>	<p>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 o akronimach FAST-1 [5]-[10].</p>	

KONESTAT ALFA vs_IKATYBANT						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji	Ocena Jadad
				<p>poważne, a także poszczególne rodzaje działań niepożądanych; <u>w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4]</u> stosowano definicje zawarte w MedDRA v9.1. vs <u>w badaniu o akronimie FAST-1 [5]-[10]:</u> nie podano w oparciu o jaką klasyfikację definiowano działania niepożądane.</p>		
<p style="text-align: center;">Podsumowując, ze względu na istotne różnice w:</p> <ul style="list-style-type: none"> analizowanej populacji (w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] analiza mITT dla skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa oraz analiza PPA dla skuteczności klinicznej vs w badaniu o akronimie FAST-1 [5]-[10] 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), <p>analizowanych punktach końcowych (w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] analizowano niepowodzenie leczenia vs w badaniu o akronimie FAST-1 [5]-[10] analizowano konieczność zastosowania terapii ratunkowej, czas do rozpoczęcia ustępowania obrzęku dokonana przez badacza oraz przez pacjenta, czas do rozpoczęcia ustępowania obrzęku w zależności w odniesieniu do pojedynczych objawów, czas do rozpoczęcia ustępowania obrzęku w zależności od nasilenia obrzęku, redukcja intensywności objawów obrzęku),</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] vs 4 godziny i 5 dni oraz w 5 i 24 tygodniu w badaniu o akronimie FAST-1 [5]-[10]), opublikowaniu wyników (referencje dotyczące badań o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] zostały dostarczone przez Zamawiającego opracowanie oraz pochodzą z rejestru badań klinicznych vs badanie o akronimie FAST-1 [5]-[10] jest opublikowane), <p style="text-align: center;">nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego między konestatem alfa i ikatybantem poprzez placebo.</p>						
<p>Meta-analiza badania o akronimie C1 1205-01 [1]-[2] i</p>	<p><u>Identyczna metodyka badań:</u> RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe,</p>	<p><u>Podobna populacja:</u> pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esteraazy oraz o</p>	<p><u>Konestat alfa w dawce 50 j./kg m.c. lub 100 j./kg m.c.</u></p>	<p><u>W badaniach analizowano odmienne punkty końcowe:</u> <u>w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4]:</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</p>	<p><u>Różny okres obserwacji:</u> ocena ustępowania objawów w oparciu o wizualną skalę</p>	<p><u>Podobna ocena w skali Jadad:</u> badania o akronimach</p>

KONESTAT ALFA vs_IKATYBANT						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji	Ocena Jadad
<p>badania o akronimie C1 1304-01 [3]-[4] dla dawki 100 j./kg m.c. lub badanie o akronimie C1 1205-01 [1]-[2] dla dawki 50 j./kg m.c.</p> <p>(metodyka badań o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] była bardzo podobna)</p> <p>vs</p> <p>meta-analiza badanie o akronimie FAST-3 [11]-[13]</p>	<p>międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA.</p> <p><u>Różnica dotyczyła:</u> w badaniach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] przeprowadzono analizę mITT dla skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa oraz analizę PPA dla skuteczności klinicznej vs w badaniu o akronimie FAST-3 [11]-[13] analizę ITT dla skuteczności klinicznej, analizę PPA dla bezpieczeństwa oraz</p>	<p>podobnym poziomie inhibitora C1 esterazy (<50% normy).</p> <p><u>Różnica dotyczyła:</u> <u>wiek</u> w badaniu o akronimie C1 1205-01 [1]-[2] wiek ≥ 12 lat, a w badaniu o akronimie C1 1304-01 [3]-[4] wiek ≥ 16 lat vs w badaniu o akronimie FAST-3 [11]-[13] wiek ≥ 18 lat; <u>intensywności ataku kwalifikującej do włączenia do badania:</u> ≥ 50 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] vs ≥ 30 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS w badaniu o akronimie FAST-3 [11]-[13], <u>umiejscowienia obrzęku:</u> obrzęk we wszystkich lokalizacjach w badaniach o</p>	<p><u>Ikatybant</u> w dawce 30 mg.</p>	<p>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;</p> <p><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).</p> <p>vs</p> <p><u>w badaniu o akronimie FAST-3 [11]-[13]:</u> <i>konieczność zastosowania terapii ratunkowej</i> 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;</p> <p><i>czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy</i> 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;</p> <p><i>czas do rozpoczęcia ustępowania obrzęku</i> ocenianego na podstawie 8-stopniowej skali intensywności obrzęku dokonana przez badacza oraz przez pacjenta, ustąpienie objawu zdefiniowano jako 50% redukcję w stosunku do pomiaru początkowego;</p> <p><i>czas do rozpoczęcia ustępowania obrzęku</i> oceniany w odniesieniu do pojedynczych objawów (obrzęku skóry, bólu skóry, bólu brzucha) na podstawie wizualnej skali analogowej, ustąpienie objawu zdefiniowano jako 50% redukcję w stosunku do pomiaru początkowego.</p>	<p>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 badaniach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] vs ocena ustępowania objawów na wizualnej skali analogowej co 30 minut przez pierwsze 4 godziny, następnie</p>	<p>C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] oceniono na 3 punkty, a badanie o akronimie FAST-3 [11]-[13] na 2 punkty.</p>

KONESTAT ALFA vs_IKATYBANT						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji	Ocena Jadad
	analiza PPA dla skuteczności klinicznej.	akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] vs wykluczenie poważnych obrzęków krtaniowych w badaniu o akronimie FAST-3 [11]-[13] (dopuszczono chorych z obrzękami krtaniowymi o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu), <u>stopnia zaawansowania choroby</u> : na podstawie średniej liczby ataków/rok w badaniu o akronimie C1 1205-01 [1]-[2] w przedziale od 27,7 do 34,5, a w badaniu o akronimie C1 1304-01 [3]-[4] w przedziale od 25,7 do 26,5 vs na podstawie średniej liczby ataków na 6 miesięcy 0,7–7,3 w badaniu o akronimie FAST-3 [11]-[13], <u>czasu podania leku podanie od momentu pierwszych objawów ataku</u> : w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] w		<p><u>W badaniach analizowano odmiennie zdefiniowane punkty końcowe:</u></p> <p><u>w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4]:</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;</p> <p>vs</p> <p><u>w badaniu o akronimie FAST-3 [11]-[13]:</u> <i>czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy</i> - zdefiniowano jako zmniejszenie obrzęku o 50% w odniesieniu do pomiaru początkowego, utrzymujący się przez kolejne 3 pomiary, pierwszy z tych pomiarów uznano za początek klinicznie istotnej poprawy, pomiar na podstawie wizualnej skali analogowej VAS;</p> <p><u>w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4]:</u> <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 o co najmniej 1 stopień w 6-stopniowej skali oceny intensywności obrzęku w ocenie badacza.</p> <p>vs</p> <p><u>w badaniu o akronimie FAST-3 [11]-[13]:</u> <i>czas do prawie całkowitego ustąpienia obrzęku</i> zdefiniowano jako pierwszy z 3 kolejnych pomiarów, w którym wszystkie pomiary przeprowadzone w oparciu o</p>	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 o akronimie FAST-3 [11]-[13].	

KONESTAT ALFA vs_IKATYBANT						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres obserwacji	Ocena Jadad
		ciągu 5 godzin vs w badaniu o akronimie FAST-3 [11]-[13] w ciągu 6 godzin.		wizualną skalę analogową były mniejsze niż 10 mm. <u>W badaniach analizowano podobne punkty końcowe z zakresu profilu bezpieczeństwa:</u> liczba działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ostre oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań niepożądanych; <u>w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] stosowano definicje zawarte w MedDRA v9.1.</u> vs <u>w badaniu o akronimie FAST-3 [11]-[13] nie podano w oparciu o jaką klasyfikację definiowano działania niepożądane.</u>		
<p style="text-align: center;">Podsumowując, ze względu na istotne różnice w:</p> <ul style="list-style-type: none"> analizowanej populacji (w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] analiza mITT dla skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa oraz analiza PPA dla skuteczności klinicznej vs w badaniu o akronimie FAST-3 [11]-[13] analiza ITT dla skuteczności klinicznej i analiza PPA 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 badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] analizowano niepowodzenie leczenia vs w badaniu o akronimie FAST-3 [11]-[13] 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), <ul style="list-style-type: none"> 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 badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] vs 4 godziny i 14 dni oraz w 5 i 24 tygodniu w badaniu o akronimie FAST-3 [11]-[13]), <ul style="list-style-type: none"> ocenie wiarygodności badań (3 punkty w badaniach o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] vs 2 punkty w badaniu o akronimie FAST-3 [11]-[13]), opublikowaniu wyników (referencje dotyczące badań o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4] zostały dostarczone przez Zamawiającego opracowanie oraz pochodzą z rejestru badań klinicznych vs badanie o akronimie FAST-3 [11]-[13] jest opublikowane), <p style="text-align: center;">nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego między konestatem alfa i ikatybantem poprzez placebo.</p>						

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

Tabela 52. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania konestatu alfa względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [1]-[2].

[1]-[2] Badanie o akronimie C1 1205-01			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>RCT, II faza, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, międzynarodowe, <i>superiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 30 ośrodków.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka</p>	<p>Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy</p> <p>Liczebność grup: <i>populacja ITT:</i> N=39 <i>Grupa badana:</i> konestat alfa 50 j.kg m.c. N=13, konestat alfa 100 j.kg m.c. N=13 <i>Grupa kontrolna:</i> placebo N=13; <i>populacja PPA:</i> N=30 <i>Grupa badana:</i> konestat alfa 50 j.kg m.c. N=8, konestat alfa 100 j.kg m.c. N=11 <i>Grupa kontrolna:</i> placebo N=11. <i>populacja mITT:</i> N=38 <i>Grupa badana:</i> konestat alfa 50 j.kg m.c. N=12, konestat alfa 100 j.kg m.c. N=13 <i>Grupa kontrolna:</i> placebo N=13.</p> <p>Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 48 godzin dla skuteczności, 90 ± 7 dni dla bezpieczeństwa.</p>	
			Oceniane punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie, • niepowodzenie leczenia, • czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie pacjenta na wizualnej skali analogowej oraz w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku, • czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku w ocenie pacjenta na wizualnej skali analogowej oraz w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku, • profil bezpieczeństwa.
		<p>Chorzy utraceni z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 pacjent (2,6%). 	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 12 lat, • zdiagnozowany dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, poziom inhibitora C1 esterazy 50% poniżej normy, • włączono kobiety niebędące w ciąży i nieplanujące ciąży, • wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu, • objawy wskazujące na atak obrzęku, • początek widocznych objawów ataku w ciągu 5 godzin przed włączeniem do badania, • wystąpienie obrzęku przynajmniej w 1 miejscu, ocenionego na podstawie skali VAS ≥50 mm. 	<ul style="list-style-type: none"> • przebyte reakcje alergiczne na produkty pochodzące od królików, • przebyte ostre reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na produkty lecznicze, białka lub pokarm, • reakcje alergiczne na koncentraty inhibitora C1 esterazy lub białka królicze, • pacjenci z nabytym obrzękiem naczynioruchowym, • ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży, • potwierdzenie lub podejrzenie uzależnienia od narkotyków, • oddanie krwi w ostatnich 3 miesiącach, • uczestnictwo w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatniego miesiąca, • osoby o odbiegających od normy wynikach badań krwi lub moczu, • masa ciała powyżej 120 kg, • jakiegokolwiek leczenie lub warunki, które w ocenie badaczy mogłyby 		

	<p>wpłynąć na wyniki badania,</p> <ul style="list-style-type: none"> • atak obrzęku zagrażający życiu pacjenta, • stosowanie niedozwolonych w badaniu leków (leczenie ataku obrzęku za pomocą narkotyków lub innych leków, stosowanie antykoagulantów, koncentratu inhibitora C1 esterazy lub innych leków otrzymanych z osocza w ciągu ostatnich 7 dni lub leków eksperymentalnych), • ustępowanie objawów ataku obrzęku przed podaniem leku (≥ 20 mm w oparciu o skalę VAS), • objawy nie były wywołane chorobą (dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym).
Komentarz i ograniczenia badania	
<p>Badanie II fazy, randomizowane (randomizacja blokowa bez stratyfikacji z zastosowaniem systemu głosowego); podwójnie zamaskowane (inna osoba przygotowywała roztwór do infuzji i inna osoba podawała pacjentom preparat, strzykawki były identyczne i tak samo opisane); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); osoby utracone z badania: 1 pacjent został wykluczony z badania z powodu błędnej randomizacji.</p>	

Tabela 53. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania konestatu alfa względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [1]-[2].

Parametr		Konestat alfa		Placebo N=13
		50 j./kg m.c. N=12	100 j./kg m.c. N=13	
Wiek: średnia \pm SD (zakres) [lata]		40,7 \pm 12,18 (20-59)	34,2 \pm 15,68 (17-66)	32,4 \pm 11,3 (17-55)
Płeć: n (%)	Mężczyźni	4 (33%)	5 (38%)	1 (8%)
	Kobiety	8 (67%)	8 (62%)	12 (92%)
Rasa: n (%)	Biała	12 (100%)	12 (92%)	11 (85%)
	Czarna	0 (0%)	0 (0%)	1 (7.5%)
	Latynoska	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Żółta	0 (0%)	1 (8%)	1 (7.5%)
	Inna	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Waga: średnia \pm SD [kg]		86,14 \pm 22,55	76,36 \pm 18,55	70,21 \pm 14,1
Średnia liczba ataków w ciągu roku: średnia \pm SD		31,5 \pm 24,0	27,7 \pm 15,89	34,5 \pm 28,27
Poziom fizjologicznego inhibitora C1 esterazy (% względem poziomu prawidłowego) średnia \pm SD		20,2 \pm 14,90	16,8 \pm 7,09	17,5 \pm 8,64

Tabela 54. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania konestatu alfa względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [3]-[4].

[3]-[4] Badanie o akronimie C1 1304-01		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, III faza, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, międzynarodowe, <i>superiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 11 ośrodków.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka</p>	<p>Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy.</p> <p>Liczebność grup: <i>populacja ITT: N=34</i></p> <p><u>Grupa badana:</u> konestat alfa 100 j.kg m.c. N=17, <u>Grupa kontrolna:</u> placebo N=17; <i>populacja PPA: N=26</i></p> <p><u>Grupa badana:</u> konestat alfa 100 j.kg m.c. N=11, <u>Grupa kontrolna:</u> placebo N=15; <i>populacja mITT: N=32</i></p> <p><u>Grupa badana:</u> konestat alfa 100 j.kg m.c. N=16, <u>Grupa kontrolna:</u> placebo N=16.</p> <p>Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 48 godzin dla skuteczności, 90 ± 7 dni dla bezpieczeństwa.</p>
		<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie, • niepowodzenie leczenia, • czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie pacjenta na wizualnej skali analogowej oraz w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku, • czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku w ocenie pacjenta na wizualnej skali analogowej oraz w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku, • profil bezpieczeństwa.
		<p>Chorzy utraceni z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 pacjentów (5,9%).
	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 16 lat, • zdiagnozowany dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, poziom inhibitora C1 esterazy 50% poniżej normy, • wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu, • objawy ataku obrzęku naczynioruchowego, • wystąpienie objawów ataku obrzęku w ciągu 5 godzin przed włączeniem do badania (randomizacją), • wystąpienie obrzęku ≥50 mm przynajmniej w 1 miejscu w oparciu o ocenę na podstawie skali VAS, • brak wyraźnej poprawy, definiowanej jako zmniejszenie objawów obrzęku ≥20 mm na podstawie skali VAS, w okresie 1 godziny. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • przebyte reakcje alergiczne na produkty lecznicze pochodzące od królików, • przebyte ostre reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na produkty lecznicze, białka lub pokarm, • reakcje alergiczne na koncentrat inhibitora C1 esterazy lub białka królicze, • pacjenci z nabytym obrzękiem naczynioruchowym, • ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży, • potwierdzenie lub podejrzenie uzależnienia od narkotyków, • oddanie krwi w ciągu ostatnich 3 miesięcy, • uczestnictwo w innym badaniu w ostatnich 3 miesiącach lub w 2 badaniach w ostatnich 12 miesiącach, • osoby o odbiegających od normy wynikach badań krwi lub moczu, • jakiegokolwiek leczenie lub warunki, które w ocenie badacza, mogłyby wpłynąć na wyniki badania, • atak obrzęku zagrażający życiu pacjenta.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie III fazy, randomizowane (randomizacja blokowa bez stratyfikacji z zastosowaniem systemu głosowego); podwójnie zamaskowane (inna osoba przygotowywała roztwór do infuzji i inna osoba podawała pacjentom preparat, strzykawki były identyczne i tak samo opisane); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); osoby utracone z badania: 2 pacjentów po randomizacji zostało wycofanych z leczenia, z powodu spontanicznego nawrotu ataku u jednego chorego oraz wystąpienia ataku obrzęku górnych dróg oddechowych u drugiego pacjenta.</p>		

Tabela 55. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania konestatu alfa względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [3]-[4].

Parametr		Konestat alfa 100 j./kg m.c. N=16	Placebo N=16
Lata: średnia ± SD (zakres) [lata]		46,1±14,51 (19-67)	44,5±16,77 (17-71)
Płeć: n (%)	Mężczyźni	8 (50%)	7 (44%)
	Kobiety	8 (50%)	9 (56%)
Rasa: n (%)	Kaukaska	16 (100%)	16 (100%)
Waga: średnia ± SD [kg]		84,06±18,28	76,41±19,20
Średnia liczba ataków w ciągu roku: średnia ± SD		25,7±28,25	26,5±31,36
Poziom fizjologicznego inhibitora C1 esterazy (% względem poziomu prawidłowego) średnia ± SD		16,6±7,32	17,3±8,43

Tabela 56. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania ikatybantu względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [5]-[10].

[5]-[10] Badanie o akronimie FAST-1			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>RCT, III faza, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, międzynarodowe, <i>superiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 26 ośrodków.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka</p>	<p>Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołany niedoborem inhibitora C1 esterazy.</p> <p>Liczebność grup: <i>populacja ITT: N=56</i></p> <p><u>Grupa badana:</u> ikatybant 30 mg N=27, <u>Grupa kontrolna:</u> placebo N=29.</p> <p>Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 5 dni dla skuteczności, 24 tygodnie dla bezpieczeństwa.</p>	
			<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do wystąpienia istotnej klinicznie poprawy stanu pacjenta, • czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy stanu zdrowia w ocenie pacjenta oraz badacza, • czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku, • odpowiedź na leczenie, • redukcja intensywności 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, • czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy objawów ataku obrzęku w zależności od ich nasilenia, • profil bezpieczeństwa.
		<p>Chorzy utraceni z okresu badania i obserwacji</p>	
		<ul style="list-style-type: none"> • żadnego pacjenta nie utracono (0%). 	

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I lub II (poziom inhibitora C1 esterazy <50% poziomu prawidłowego), wiek ≥ 18 lat, obrzęk skóry, obszaru brzuszego i/lub krtaniowego, obrzęk umiarkowany lub ostry w ocenie badacza, pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> inny niż dziedziczny typ obrzęku naczynioruchowego, poważne choroby zakaźne, ciąża lub laktacja, uczestnictwo w innym badaniu lub stosowanie innego leku eksperymentalnego w ciągu ostatniego miesiąca, stosowanie leków przeciwbólowych na początku ataku obrzęku, stosowanie terapii zastępczej np. produkty zawierające inhibitor C1 esterazy, w ciągu 3 dni przed ostatnim atakiem obrzęku, stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny.
Komentarz i ograniczenia badania	
<p>Badanie III fazy, randomizowane (randomizacja ze stratyfikacją z zastosowaniem metody minimalizacji stochastycznej z uwzględnieniem ośrodka i miejsca obrzęku); podwójnie zamaskowane (identycznie wyglądające placebo); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); osoby utracone z badania: nie utracono żadnego pacjenta.</p>	

Tabela 57. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania ikatybantu względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [5]-[10].

Parametr		Ikatybant 30 mg N=27	Placebo N=29
Wiek: średnia \pm SD [lata]		34,8 \pm 9,81	34,9 \pm 11,4
Płeć (mężczyźni/kobiety): n (%)		11/16 (41%/59%)	8/21 (28%/72%)
Waga: średnia \pm SD [kg]		80,3 \pm 21,1	76,0 \pm 21,9
Typ obrzęku: n (%)	Skórny	14	13
	Brzuszny	13	16
Rasa: n (%)	Kaukaska	25 (92,6%)	25 (86,2%)
	Czarna	0 (0%)	0 (0%)
	Azjatycka	0 (0%)	1 (1,8%)
	Rasa mieszana	0 (0%)	1 (1,8%)
	Inna	2 (7,4%)	2 (6,9%)
Liczba ataków w ciągu ostatnich 6 miesięcy: mediana (zakres)	Skórne	6 (1-44)	6 (1-50)
	Brzuszne	3 (1-24)	5 (2-16)
	Skórne lub brzuszne	2 (1-40)	5 (1-12)
	Laryngologiczne	1 (1-4)	1 (1-9)

Tabela 58. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania ikatytu względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [11]-[13].

[11]-[13] Badanie o akronimie FAST-3			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>RCT, III faza, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, międzynarodowe, <i>superiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 67 ośrodków.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka</p>	<p>Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy.</p> <p>Liczebność grup: <i>populacja ITT: N=93</i></p> <p><u>Grupa badana:</u> ikatytu 30 mg N=46, <u>Grupa kontrolna:</u> placebo N=47. <i>Populacja bezpieczeństwa: N=92</i></p> <p><u>Grupa badana:</u> ikatytu 30 mg N=46, <u>Grupa kontrolna:</u> placebo N=46.</p> <p>Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 14 dni dla skuteczności, 24 tygodnie dla bezpieczeństwa (dane dotyczące działań niepożądanych podano po 16 dniach).</p>	
			Oceniane punkty końcowe
		<p>Chorzy utraceni z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 pacjent (1,1%). 	<ul style="list-style-type: none"> czas do wystąpienia 50% redukcji objawów ataku obrzęku, czas do wystąpienia poprawy objawów ataku obrzęku, czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy stanu zdrowia w ocenie pacjenta i badacza (przy użyciu wizualnej skali analogowej oraz 8-stopniowej skali intensywności obrzęku), czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów 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, profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I lub II (poziom inhibitora C1 esterazy <50% poziomu prawidłowego, niedobór składowej C4, choroba w wywiadzie rodzinnym, charakterystyczne objawy ataku lub nawracające ataki obrzęku), wystąpienie objawów ataku obrzęku w ciągu 6 godzin przed włączeniem do badania co najmniej umiarkowanych w nasileniu (obrzęk brzuszny i/lub skórny), lub łagodny obrzęk krtaniowy, wiek ≥ 18 lat, pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> inny niż dziedziczny typ obrzęku naczynioruchowego, wcześniejsze leczenie ikatytą, uczestnictwo w innym badaniu w ciągu ostatniego miesiąca, stosowanie leków przeciwbólowych na początki ataku obrzęku, stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, poważne choroby współistniejące, ciąża lub laktacja. 		
Komentarz i ograniczenia badania			
<p>Badanie III fazy, randomizowane (randomizacja centralna z zastosowaniem metody minimalizacji stochastycznej); podwójnie zamaskowane (brak opisu); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); osoby utracone z badania: 1 pacjent zrandomizowany do grupy przyjmującej placebo ze względu na ciężki atak krtaniowy otrzymał ikatytu i trafił do fazy otwartej badania.</p>			

Tabela 59. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania ikatybantu względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [11]-[13].

Parametr		Ikatybant 30 mg		Placebo	
		Obrzęki inne niż krtaniowe N=43	Obrzęki krtaniowe N=3	Obrzęki inne niż krtaniowe N=45	Obrzęki krtaniowe N=2
Wiek: średnia ± SD [lata]		36,1 ± 13,7	40,3 ± 6,7	36,6 ± 11,2	50,0 ± 22,6
Płeć: n (%)	Mężczyźni	16 (37%)	1 (33%)	16 (36%)	1 (50%)
	Kobiety	27 (63%)	2 (67%)	29 (64%)	1 (50%)
Waga: średnia ± SD [kg]		81,7 ± 25,1	86,6 ± 33,4	80,7 ± 20,9	70,3 ± 5,0
Rasa: n (%)	Kaukaska	38 (88%)	3 (100%)	40 (89%)	2 (100%)
	Czarna	3 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Inna	2 (5%)	0 (0%)	5 (11%)	0 (0%)
HAE w wywiadzie: n (%)		38 (88%)	3 (100%)	39 (87%)	2 (100%)
Czas od ostatniego ataku: średnia [miesiące]		4,3	2,3	3,4	6,9
Liczba ataków w ciągu ostatnich 6 miesięcy: średnia [n]	Skórne	6,7	24,7	7,3	0
	Brzuszne	4,2	2,5	3,8	3,5
	Skórne i brzuszne	3,6	15,5	3,8	0
	Krtaniowe	1,0	1,0	0,7	0

Tabela 60. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [14]-[21].

[14]-[21] Badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, II/III faza, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, międzynarodowe, <i>superiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 36 ośrodków.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka</p>	<p>Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy.</p> <p>Liczebność grup: Zrandomizowano N=125, <i>populacja ITT: N=124</i></p> <p><u>Grupa badana:</u> koncentrat inhibitora C1 esterazy 10 j./kg m.c. N=39, koncentrat inhibitora C1 esterazy 20 j./kg m.c. N=43, <u>Grupa kontrolna:</u> placebo N=42. <i>Populacja bezpieczeństwa: N=92</i></p> <p><u>Grupa badana:</u> koncentrat inhibitora C1 esterazy 10 j./kg m.c. N=39, koncentrat inhibitora C1 esterazy 20 j./kg m.c. N=46, <u>Grupa kontrolna:</u> placebo N=41.</p> <p>Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 godziny dla skuteczności, 9 dni dla bezpieczeństwa (12 tygodni w przypadku zakażenia wirusowego; dane dotyczące działań niepożądanych podano po 4 godzinach).</p>
		<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, u których objawy ataku obrzęku uległy pogorszeniu w czasie 2-4 godzin po zastosowaniu terapii, • odsetek pacjentów, którym podano terapię ratunkową, • liczba epizodów wymiotów odnotowana w ciągu 4 godzin od zastosowania terapii, • czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy stanu pacjenta, • czas do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku, • profil bezpieczeństwa.
		<p>Chorzy utraceni z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 pacjent (0,8%).
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • 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 zgoda na udział w badaniu pacjenta lub jego opiekunów. 	<ul style="list-style-type: none"> • 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. 	
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Badanie II/III fazy, randomizowane (randomizacja z użyciem programu komputerowego przyporządkowująca każdemu pacjentowi unikatowy numer); podwójnie zamaskowane (brak opisu); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); osoby utracone z badania: 1 pacjenta wyłączono z badania ze względu na konieczność wcześniejszego podania leku (został on natomiast włączony do analizy profilu bezpieczeństwa).</p>		

Tabela 61. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [14]-[21].

Parametr		Koncentrat inhibitora C1 esterazy		Placebo N=42
		10 j./kg m.c. N=39	20 j./kg m.c. N=43	
Wiek: średnia ± SD (zakres) [lata]		33,1±12,77 (13-72)	34,6±14,91 (10-71)	31,5±13,57 (6-62)
Płeć: n (%)	Mężczyźni	26 (66,7%)	30 (69,8%)	28 (66,7%)
	Kobiety	13 (33,3%)	13 (30,2%)	14 (33,3%)
Rasa: n (%)	Biała	36 (92,3)	38 (88,4%)	37 (88,1%)
	Czarna	0 (0%)	3 (7,0%)	1 (2,4%)
	Latynoska	2 (5,1%)	2 (4,7%)	1 (2,4%)
	Żółta	1 (2,6%)	0 (0%)	2 (4,8%)
	Indianie lub mieszkańcy Alaski	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,4%)
Wskaźnik BMI średnia ± SD (zakres) [kg/m ²]		26,7±5,29 (17-36)	27,0±5,57 (18-40)	25,3±6,00 (13-38)
Typ dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego: n (%)	Typ I	35 (89,7%)	35 (81,4%)	38 (90,5%)
	Typ II	3 (7,7%)	8 (18,6%)	4 (9,5%)
	Nieokreślony	1 (2,6%)	-	-

Tabela 62. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [22]-[23].

[22] Kunschak et al. 1998; [23] Waytes et al. 1996			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>RCT, III faza, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, <i>superiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 2 ośrodki.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka</p>	<p>Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy.</p> <p>Liczebność grup: <i>populacja ITT: N=36</i></p> <p><u>Grupa badana:</u> koncentrat inhibitora C1 esterazy 25 j./kg m.c. N=18, <u>Grupa kontrolna:</u> placebo N=18. <i>populacja PPA: N=23</i></p> <p><u>Grupa badana:</u> koncentrat inhibitora C1 esterazy 25 j./kg m.c. N=11, <u>Grupa kontrolna:</u> placebo N=12.</p> <p>Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 godziny dla skuteczności, 24 godziny dla bezpieczeństwa (12 miesięcy w przypadku zakażenia wirusowego).</p>	
			Oceniane punkty końcowe
		<p>Chorzy utraceni z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> utracono 13 pacjentów (36,1%). 	<ul style="list-style-type: none"> czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku [22], [23], czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku [22], odpowiedź na leczenie [23], profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (diagnoza oparta o wywiad rodzinny lub aktywność inhibitora C1 esterazy <30%), co najmniej 5 ataków w przebiegu 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 zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> nie podano. 	
Komentarz i ograniczenia badania			
<p>Badanie III fazy, randomizowane (randomizacja blokowa z użyciem systemu komputerowego); podwójnie zamaskowane (zastosowano identyczne opakowania oraz fiołki i strzykawki o zabarwieniu zapobiegającym identyfikacji zawartości, osoba podająca lek nie знаła przynależności pacjentów do poszczególnych grup); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); osoby utracone z badania: 7 pacjentów utracono w grupie badanej, a 6 pacjentów w grupie kontrolnej, natomiast 1 pacjent z grupy kontrolnej najpierw otrzymał dodatkową dawkę ze względu na atak obrzęku krtaniowego, a następnie został wyłączony z badania. Dane dla punktów końcowych zostały przedstawione tylko dla pierwszego ataku ze względu na to, że w przypadku kolejnych leczonych ataków pacjenci mogli przypuszczać, do jakiej grupy należą.</p>			

Tabela 63. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [22]-[23].

Parametr	Koncentrat inhibitora C1 esterazy 25 j./kg m.c. N=18	Placebo N=18
Lata: średnia ± SD (zakres)	36,6 ± 11,8 (15; 60)	26,9 ± 16,2 (7; 70)
Płeć (mężczyźni/kobiety): n	8/10	9/9
Waga: średnia ± SD (zakres)	74,8 ± 16,1 (53; 105)	60,9 ± 22,8 (26; 116)
Profilaktyczne leczenie androgenami w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją (Tak/Nie)	11/7	11/7
Liczba ataków w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją: średnia ± SD (zakres)	10,9 ± 13,8 (1; 50)	9,4 ± 7,9 (0; 25)
Poziom fizjologicznego inhibitora C1 (% względem poziomu prawidłowego): średnia ± SD (zakres)	10,6 ± 2,3 (7; 15)	11,1 ± 2,0 (10; 15)

Tabela 64. Charakterystyka badania klinicznego bez grupy kontrolnej dotyczącego zastosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [24].

[24] Choi et al. 2007		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
II faza, otwarte, bez grupy kontrolnej, podtyp IVC. Ośrodki: nie podano. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy Ocena w skali NOS: nie dotyczy Ocena w skali GRADE: niska	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (typ I). Liczebność grup: populacja ITT: N=9 <u>Grupa badana:</u> konestat alfa 100 j./kg m.c. N=9. Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku (z możliwością podania kolejnej dawki).	<u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego (z możliwością podania kolejnej dawki). <u>Okres obserwacji:</u> 24 godziny, 7, 22 i 90 dni.
	Chorzy utraceni z okresu badania i obserwacji <ul style="list-style-type: none"> żaden pacjent (0%). 	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku, czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku, odpowiedź na leczenie, profil bezpieczeństwa.
	Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> zdiagnozowany dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, wystąpienie objawów ataku obrzęku w ciągu 8 godzin przed włączeniem do badania, możliwość leczenia 3 kolejnych ataków obrzęku, wyrażenie zgody na udział w badaniu. 	Kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> nie podano.
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie II fazy, otwarte, bez grupy kontrolnej; osoby utracone z badania: 0 pacjentów.		

Tabela 65. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym bez grupy kontrolnej dotyczącej zastosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [24].

Parametr		Konestat alfa, N=9
Wiek: zakres [lata]		24-55
Płeć: n (%)	Mężczyźni	2 (22%)*
	Kobiety	7 (78%)*
Terapia podtrzymująca: n (%)		7 (78%)*
Wcześniejsze leczenie inhibitorem C1 esterazy: n (%)		7 (78%)*

* obliczone przez autorów analizy.

Tabela 66. Charakterystyka badania klinicznego bez grupy kontrolnej dotyczącego zastosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [25].

[25] Kontynuacja badania o akronimie C1 1205-01 – faza otwarta			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>II faza, otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe, bez grupy kontrolnej, podtyp IVC.</p> <p>Ośrodki: 33 ośrodki.</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy</p> <p>Ocena w skali NOS: nie dotyczy</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska</p>	<p>Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy</p> <p>Liczebność grup: populacja mITT: N=62</p> <p><u>Grupa badana:</u> konestat alfa 50 j.kg m.c. N=62, pacjenci uczestniczący w fazie zamaskowanej badania N=12, nowi pacjenci N=50.</p> <p><u>Populacja PPA,</u> N=44</p> <p><u>Grupa badana:</u> konestat alfa 50 j.kg m.c. N=44.</p> <p>Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku (z możliwością podania kolejnej dawki 50 j./kg w ciągu 4 godzin).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego (z możliwością podania kolejnej dawki).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 godziny dla skuteczności, 90 dni dla bezpieczeństwa.</p>	
	Oceniane punkty końcowe		
	<p>Chorzy utraceni z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> żaden pacjent (0%). 		<ul style="list-style-type: none"> czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku, czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku, niepowodzenie leczenia, czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku w ocenie badacza, profil bezpieczeństwa.
	Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 12 lat, zdiagnozowany dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, poziom inhibitora C1 esterazy 50% poniżej normy, włączono kobiety niebędące w ciąży i nieplanujące ciąży, wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu, objawy wskazujące na atak obrzęku, 		<ul style="list-style-type: none"> przebyte reakcje alergiczne na produkty pochodzące od królików, przebyte ostre reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na produkty lecznicze, białka lub pokarm, reakcje alergiczne na koncentraty inhibitora C1 esterazy lub białka królicze, pacjenci z nabytym obrzękiem naczynioruchowym, 	

<ul style="list-style-type: none"> • początek widocznych objawów ataku w ciągu 5 godzin przed włączeniem do badania, • wystąpienie obrzęku przynajmniej w 1 miejscu, ocenionego na podstawie skali VAS ≥ 50 mm, • natężenie objawów ataku wyniosło ≥ 50 mm w oparciu o wizualną skalę analogową (w ciągu godziny do podania leku), • brak objawów wskazujących na ustępowanie ataku, czyli redukcja obrzęku o co najmniej 20 mm w oparciu o wizualną skalę analogową w ciągu 1 godziny (w ciągu godziny do podania leku), • wizyta kontrolna w 22 dniu po randomizacji (w przypadku pacjentów uczestniczących w fazie zamaskowanej), • przerwa w podawaniu leku 7 dni. 	<ul style="list-style-type: none"> • ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży, • potwierdzenie lub podejrzenie uzależnienia od narkotyków, • oddanie krwi w ostatnich 3 miesiącach, • uczestnictwo w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatniego miesiąca, • osoby o odbiegających od normy wynikach badań krwi lub moczu, • masa ciała powyżej 120 kg, • jakiegokolwiek leczenie lub warunki, które w ocenia badaczy mogłyby wpłynąć na wyniki badania, • atak obrzęku zagrażający życiu pacjenta, • stosowanie niedozwolonych w badaniu leków (leczenie ataku obrzęku za pomocą narkotyków lub innych leków, stosowanie antykoagulantów, koncentratu inhibitora C1 esterazy lub innych leków otrzymanych z osocza w ciągu ostatnich 7 dni lub leków eksperymentalnych), • ustępowanie objawów ataku obrzęku przed podaniem leku (≥ 20 mm w oparciu o skalę VAS), • objawy nie były wywołane chorobą (dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym), • poważne działania niepożądane związane ze stosowanym leczeniem.
Komentarz i ograniczenia badania	
Badanie II fazy, otwarte, bez grupy kontrolnej; osoby utracone z badania: 0 pacjentów.	

Tabela 67. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym bez grupy kontrolnej dotyczącej zastosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [25].

Parametr		Konestat alfa, N=62
Wiek: średnia \pm SD (zakres) [lata]		33,3 \pm 13,12 (13-61)
Płeć: n (%)	Mężczyźni	24 (39%)*
	Kobiety	38 (61%)*
Rasa: n (%)	Biała	54 (87%)*
	Czarna	5 (8%)*
	Latynoska	0 (0%)*
	Żółta	2 (3%)*
	Inna	1 (2%)*
BMI: średnia (zakres) [kg/m ²]		27,6 [19-44]

* obliczone przez autorów analizy.

Tabela 68. Charakterystyka badania klinicznego bez grupy kontrolnej dotyczącego zastosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [26]-[26a].

[26]-[26a] Kontynuacja badania o akronimie C1 1304-01 – faza otwarta		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>III faza, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, bez grupy kontrolnej, podtyp IVC.</p> <p>Ośrodki: 21 ośrodków.</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy</p> <p>Ocena w skali NOS: nie dotyczy</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska</p>	<p>Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy.</p> <p>Liczebność grup: <i>populacja mITT: N=57</i></p> <p>Grupa badana: konestat alfa 2100 j. N=57, pacjenci uczestniczący w fazie zamaskowanej badania N=7, nowi pacjenci N=50.</p> <p>Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku (z możliwością podania kolejnej dawki 2100 j. lub 4200 j. w ciągu 4 godzin).</p>	<p>Okres leczenia: jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego (z możliwością podania kolejnej dawki).</p> <p>Okres obserwacji: 24 godziny dla skuteczności, 90 dni dla bezpieczeństwa.</p>
	<p>Chorzy utraceni z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> żaden pacjent (0%). 	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku, czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku, niepowodzenie leczenia, czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku w ocenie badacza, profil bezpieczeństwa.
	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 16 lat, zdiagnozowany dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, poziom inhibitora C1 esterazy 50% poniżej normy, wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu, objawy ataku obrzęku naczynioruchowego, wystąpienie objawów ataku obrzęku w ciągu 5 godzin przed włączeniem do badania, wystąpienie obrzęku ≥ 50 mm przynajmniej w 1 miejscu w oparciu o ocenę na podstawie skali VAS, brak wyraźnej poprawy, definiowanej jako zmniejszenie objawów obrzęku ≥ 20 mm na podstawie skali VAS, w okresie 1 godziny, wizyta kontrolna w 22 dniu po randomizacji (w przypadku pacjentów uczestniczących w fazie zamaskowanej), w podawaniu leku co najmniej 22 dni. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> przebyte reakcje alergiczne na produkty lecznicze pochodzące od królików, przebyte ostre reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na produkty lecznicze, białka lub pokarm, reakcje alergiczne na koncentrat inhibitora C1 esterazy lub białka królicze, pacjenci z nabytym obrzękiem naczynioruchowym, ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży, potwierdzenie lub podejrzenie uzależnienia od narkotyków, oddanie krwi w ciągu ostatnich 3 miesięcy, uczestnictwo w innym badaniu w ostatnich 3 miesiącach lub w 2 badaniach w ostatnich 12 miesiącach, osoby o odbiegających od normy wynikach badań krwi lub moczu, jakiegokolwiek leczenie lub warunki, które w ocenie badacza, mogłyby wpłynąć na wyniki badania, atak obrzęku zagrażający życiu pacjenta, poważne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie III fazy, otwarte, bez grupy kontrolnej; osoby utracone z badania: 0 pacjentów.</p>		

Tabela 69. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym bez grupy kontrolnej dotyczącej zastosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [26]-[26a].

Parametr		Konestat alfa, N=57
Wiek: średnia ± SD (zakres) [lata]		36,3±15,63 (16-68)
Płeć: n (%)	Mężczyźni	20 (35%)*
	Kobiety	37 (65%)*
Rasa: n (%)	Biała	57 (100%)*
BMI: średnia (zakres) [kg/m ²]		25,6 [19-40]

* obliczone przez autorów analizy.

Tabela 70. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [29].

[29] Porębski et al. 2005		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Opisy przypadków, podtyp IVC (część badania klinicznego II/III fazy).</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek.</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy</p> <p>Ocena w skali NOS: nie dotyczy</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska</p>	<p>Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p>Liczebność grup:</p> <p><u>Grupa badana:</u> konestat alfa 100 j./kg m.c. N=2,</p> <p>mężczyzna w wieku 25 lat, bez chorób współistniejących, na profilaktycznym leczeniu danazolem (50 mg), ze średnią częstością napadów obrzęku co 2 miesiące (w ciągu ostatnich 2 lat), z wynikami badań laboratoryjnych w normie,</p> <p>kobieta w wieku 55 lat, z chorobami współistniejącymi (nadciśnieniem, hipercholesterolemią, po nefrektomii prawostronnej), na profilaktycznym leczeniu stanazolem (5 mg), ze średnią częstością napadów obrzęku 2 razy w miesiącu (w ciągu ostatnich 2 lat), z podwyższonym poziomem cholesterolu całkowitego i białka C-reaktywnego.</p> <p>Schemat podania:</p> <p>jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>48 godzin.</p>
	Oceniane punkty końcowe	
	<ul style="list-style-type: none"> • czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku, • nasilenie obrzęku, • czas do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku, • profil bezpieczeństwa. 	
	Chorzy utraceni z okresu badania i obserwacji	
<ul style="list-style-type: none"> • żaden pacjent (0%). 		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowany dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, • wystąpienie objawów ataku obrzęku i podanie leczenia w ciągu 4-5 godzin, • wyrażenie zgody na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> • nie podano.
Komentarz i ograniczenia badania		
Opisy przypadków (część badania II/III fazy); osoby utracone: 0 pacjentów.		

Tabela 71. Charakterystyka badania klinicznego bez grupy kontrolnej dotyczącego zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [21], [30]-[33].

[21], [30]-[33] Kontynuacja badania o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] – faza otwarta		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Otwarte, bez grupy kontrolnej, prospektywne, wielośrodkowe, podtyp IVC.</p> <p>Ośrodki: 7 ośrodków.</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali NOS: nie dotyczy</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p>	<p>Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy.</p> <p>Liczebność grup: populacja ITT: N=16</p> <p><u>Grupa badana:</u> koncentrat inhibitora C1 esterazy 20 j./kg m.c. N=16.</p> <p>Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 godziny dla skuteczności, 7-9 dni dla bezpieczeństwa (12 tygodni w przypadku zakażeń wirusowych).</p>
		Oceniane punkty końcowe
		<p>Chorzy utraceni z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> żaden pacjent (0%).
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci uczestniczący w fazie zamaskowanej badania I.M.P.A.C.T.1 wiek ≥ 6 lat, zdiagnozowany laboratoryjnie dziedziczny obrzęk naczynioruchowy typu I lub II, udokumentowana historia występowania obrzęków twarzy lub brzucha, pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta lub jego opiekunów. 		<ul style="list-style-type: none"> przebyta nadwrażliwość na koncentrat ludzkiego inhibitora C1 esterazy, nabyty obrzęk naczynioruchowy, wszystkie typy obrzęku niezwiązane z niedoborem inhibitora C1 esterazy, leczenie koncentratem inhibitora C1 esterazy w ciągu 24 godzin lub świeżo mrożonym osoczem lub własnym osoczem w ciągu 7 dni przed włączeniem do badania.
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie otwarte, bez grupy kontrolnej; osoby utracone z badania: 0 pacjentów.		

Tabela 72. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym bez grupy kontrolnej dotyczący zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [21], [30]-[33].

Parametr		Koncentrat inhibitora C1 esterazy N=16
Wiek: średnia \pm SD (zakres) [lata]		32,3 \pm 12,49 (13-53)
Płeć: n (%)	Mężczyźni	2 (12,5%)
	Kobiety	14 (87,5%)
Rasa: n (%)	Biała	14 (87,5%)
	Czarna	2 (12,5%)
Wskaźnik BMI: średnia \pm SD (zakres) [kg/m ²]		26,6 \pm 4,12 (22-37)
Typ dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego: n (%)	Typ I	14 (87,5%)
	Typ II	2 (12,5%)

14.6. Badania nieopublikowane

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych na stronach rejestrów badań klinicznych (szczegółowa lista patrz Aneks) zidentyfikowano 3 nieopublikowane badania kliniczne dotyczące zastosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [34], [35], [36]. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej konestatu alfa w analizowanym wskazaniu w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały opisane poniżej.

Tabela 73. Charakterystyka badań nieopublikowanych [34]-[36].

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[34]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01188564.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> : A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study With an Open-label Extension Evaluating the Efficacy, Safety and Immunogenicity of Recombinant Human C1 Inhibitor for the Treatment of Acute Attacks of Angioedema in Patients With HAE.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Pharming Technologies B.V.</p>	Randomizowane, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, z placebo, badanie III fazy.	W trakcie rekrutacji pacjentów.	Pacjenci w wieku co najmniej 13 lat z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.	75 osób.	Jednorazowa dawka 50 j./kg masy ciała konestatu alfa dla pacjentów o masie ciała do 84 kg lub dawka 4 200 jednostek dla pacjentów o masie ciała co najmniej 84 kg.	Wrzesień 2012 roku.
[35]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01359969.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Open-label, Phase II, Single Arm Study to Evaluate the Safety, Immunogenicity, Pharmacokinetics and Efficacy of Recombinant Human C1 Inhibitor for the Treatment of Acute Attacks in Pediatric Patients With Hereditary Angioedema, From 2 up to and Including 13 Years of Age.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Pharming Technologies B.V.</p>	Badanie otwarte, II fazy, z jednym ramieniem badawczym.	W trakcie rekrutacji pacjentów.	Dzieci w wieku 2-13 lat z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.	20 osób.	Jednorazowa dawka 50 j./kg masy ciała konestatu alfa dla pacjentów o masie ciała do 84 kg lub dawka 4 200 jednostek dla pacjentów o masie ciała co najmniej 84 kg.	Listopad 2012 roku.

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[36]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01397864</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> C1 Inhibitor Treatment Registry to Assess the Safety and Immunological Profile of Ruconest in the Treatment of HAE Attacks.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Pharming Technologies B.V.</p>	Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe.	W trakcie rekrutacji pacjentów.	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczyń i ruchowym leczeni konestatem alfa lub koncentratem inhibitora C1 esterazy.	600 osób.	Dawka konestatu alfa lub koncentratu inhibitora C1 esterazy (nie podano wielkości konkretnych dawek).	Lipiec 2014 roku

14.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

Charakterystyki populacji, metody przeprowadzenia oraz wyniki i wnioski uzyskane w poszczególnych badaniach o niższej wiarygodności zostały zaprezentowane w tabelach poniżej. 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 z zastosowaniem konestatu alfa

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 5 badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym. Odnaleziono:

- 3 badania bez grupy kontrolnej [24], [25], [26]-26a],
- 2 badania opisowe [27]-[28], [29].

Tabela 74. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności – badania bez grupy kontrolnej [24]-[26a].

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
[25] Kontynuacja badania o akronimie C1 1205-01 – faza otwarta			
Badanie II fazy, otwarte, bez grupy kontrolnej, wieloośrodkowe, będące kontynuacją randomizowanego badania o akronimie C1 1205-01, do badania włączono również nowych chorych, prowadzone w ośrodkach w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie w okresie 10.06.2005-20.01.2010 roku. Podtyp badania: IVC.	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy. Grupa badania: konestat alfa, N=62.	Grupa badania: konestat alfa w dawce 50 j./kg masy ciała (z możliwością podania kolejnej dawki 50 j./kg w ciągu 4 godzin).	<p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p><u>Mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku w minutach (redukcja obrzęku ≥ 20 mm w skali VAS):</u></p> <p>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].</p> <p><u>Mediana czasu do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku w minutach (obrzęk < 20 mm w skali VAS):</u></p> <p>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].</p>

<p><u>Sponsor:</u> Pharming Technologies BV.</p>			<p><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%).</p> <p><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].</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p><u>Jakiegokolwiek działania niepożądane, 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%).</p> <p><u>Ostre działania niepożądane, 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%).</p> <p><u>Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, 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%).</p> <p><u>Poważne działania niepożądane, 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%).</p> <p>Nie odnotowano żadnych działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu lub działań niepożądanych prowadzących do zgonu.</p> <p>Nie obserwowano istotnego wzrostu poziomu przeciwciał skierowanych przeciw rekombinowanemu inhibitorowi C1 esterazy i osoczowemu inhibitorowi C1 esterazy ani przeciwciał skierowanych przeciw antygenom królików.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Wyniki fazy otwartej badania o akronimie C1 1205-01 potwierdziły skuteczność konestatu alfa w kolejnych atakach obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym. Ponadto, terapia okazała się bezpieczna i dobrze tolerowana przez pacjentów.</p>		

[26]-[26a] Kontynuacja badania o akronimie C1 1304-01 – faza otwarta

<p>Badanie III fazy, otwarte, bez grupy kontrolnej, wieloośrodkowe, będące kontynuacją randomizowanego badania o akronimie C1 1304-01, prowadzone w ośrodkach we Włoszech, Hiszpanii, wielkiej Brytanii, Izraelu, Rumunii, Argentynie w okresie 27.07.2004-13.10.2009 roku.</p> <p>Podtyp badania: IVC.</p> <p><u>Sponsor</u>: Pharming Technologies BV.</p>	<p>Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy.</p> <p><u>Grupa badania</u>: konestat alfa, N=57.</p>	<p><u>Grupa badania</u>: konestat alfa w dawce inicjującej 2 100 jednostek oraz z dawką dodatkową 2 100 lub 4 200 jednostek.</p>	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p><u>Mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku w minutach (redukcja obrzęku ≥ 20 mm w skali VAS):</u></p> <p>Pierwszy atak: N=49, 60,0 [34,0; 120,0], Drugi atak: N=41, 65,0 [60,0; 120,0], Trzeci atak: N=30, 120,0 [32,0; 120,0], Czwarty atak: N=15, 60,0 [60,0; 120,0], Piąty atak: N=10, 60,5 [30,0; 120,0].</p> <p><u>Mediana czasu do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku w minutach (obrzęk < 20 mm w skali VAS):</u></p> <p>Pierwszy atak: N=49, 241,0 [240,0; 485,0], Drugi atak: N=41, 241,0 [240,0; 705,0], Trzeci atak: N=30, 602,5 [240,0; 1385,0], Czwarty atak: N=15, 451,0 [240,0; 971,0], Piąty atak: N=10, 239,5 [120,0; 244,0].</p> <p><u>Niepowodzenie leczenia, N (%)</u>:</p> <p>Pierwszy atak: N=49, 3 (6%), Drugi atak: N=41, 9 (22%), Trzeci atak: N=30, 4 (13%), Czwarty atak: N=15, 3 (20%), Piąty atak: N=10, 2 (20%), Ogółem: N=194, 24 (13%).</p> <p><u>Mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku w minutach (redukcja obrzęku ≥ 1 w skali IS w ocenie badacza):</u></p> <p>Pierwszy atak: N=49, 32,0 [30,0; 60,0], Drugi atak: N=41, 60,0 [60,0; 120,0], Trzeci atak: N=30, 60,0 [30,0; 120,0], Czwarty atak: N=15, 62,0 [60,0; 120,0], Piąty atak: N=10, 24,0 [17,0; 60,0].</p> <p>(tylko referencja [26a]) <u>Mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy (redukcja obrzęku ≥ 20 mm) [minuty]</u>:</p> <p>Obrzęk brzuszny: N=80, 33 min.; obrzęk obwodowy: N=21, 61 min.; obrzęk twarzowo-ustny, gardłowy lub krtaniowy: N=20, 120 min.; obrzęk układu moczowo-płciowego: N=1, 480 min.</p> <p><u>Mediana czasu do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku (obrzęk < 20 mm) [minuty]</u>:</p> <p>Obrzęk brzuszny: N=80, 240 min.; obrzęk obwodowy: N=21, 265 min.; obrzęk twarzowo-ustny, gardłowy lub krtaniowy: N=20, 723 min.; obrzęk układu moczowo-płciowego: N=1, 1385 min.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p><u>Jakiegokolwiek działania niepożądane, N (%)</u>:</p> <p>Pierwszy atak: N=50, 16 (32%), Drugi atak: N=41, 8 (20%), Trzeci atak: N=30, 5 (17%), Czwarty atak: N=15, 2 (13%), Piąty atak: N=10, 3 (30%), Ogółem: N=57, 27 (47%).</p> <p><u>Ciężkie działania niepożądane, N (%)</u>:</p>
--	--	--	--

			<p>Pierwszy atak: N=50, 2 (4%), Drugi atak: N=41, 1 (2%), Trzeci atak: N=30, 0 (0%), Czwarty atak: N=15, 0 (0%), Piąty atak: N=10, 0 (0%), Ogółem: N=57, 3 (5%).</p> <p><u>Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, N (%):</u> Pierwszy atak: N=50, 3 (6%), Drugi atak: N=41, 1 (2%), Trzeci atak: N=30, 1 (3%), Czwarty atak: N=15, 1 (7%), Piąty atak: N=10, 2 (20%), Ogółem: N=57, 4 (7%).</p> <p><u>Poważne działania niepożądane, N (%):</u> Pierwszy atak: N=50, 1 (2%), Drugi atak: N=41, 1 (2%), Trzeci atak: N=30, 0 (0%), Czwarty atak: N=15, 0 (0%), Piąty atak: N=10, 0 (0%), Ogółem: N=57, 2 (4%).</p> <p>(tylko referencja [26a]) <u>Liczba ataków poddanych leczeniu, N (%):</u> 1 dawka (N=43 pacjentów): 112 (57%); 2 dawki (N=34 pacjentów): 82 (43%).</p> <p><u>Co najmniej 1 działanie niepożądane, N (%):</u> 1 dawka (N=43 pacjentów): 12 (28%); 2 dawki (N=34 pacjentów): 9 (26%).</p> <p><u>Ból głowy, N (%):</u> 1 dawka (N=43 pacjentów): 1 (2%); 2 dawki (N=34 pacjentów): 2 (6%).</p> <p><u>Biegunka, N (%):</u> 1 dawka (N=43 pacjentów): 1 (2%); 2 dawki (N=34 pacjentów): 0 (0%).</p> <p><u>Nudności, N (%):</u> 1 dawka (N=43 pacjentów): 1 (2%); 2 dawki (N=34 pacjentów): 2 (6%).</p> <p>Nie odnotowano żadnych działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu lub działań niepożądanych prowadzących do zgonu.</p> <p>Nie odnotowano klinicznie istotnych działań niepożądanych ze strony układu immunologicznego; podczas całego okresu obserwacji odnotowano krótkotrwały (u 17 pacjentów) lub trwały (u 5 pacjentów) wzrost poziomu przeciwciał skierowanych przeciw rekombinowanemu inhibitorowi C1 esterazy, osoczwemu inhibitorowi C1 oraz przeciwciał skierowanych przeciw antygenom królików.</p> <p>Nie odnotowano obecności przeciwciał neutralizujących i nie stwierdzono związku między przeciwciałami skierowanymi przeciw inhibitorowi C1 esterazy i skutecznością konestatu alfa.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Wyniki badania potwierdzają skuteczność rekombinowanego inhibitora C1 esterazy – konestatu alfa, który istotnie skraca czas ustępowania objawów ataku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym, w czasie kolejnych ataków choroby. Jednocześnie wyniki potwierdzają dobrą tolerancję i profil bezpieczeństwa konestatu alfa, który nie wywoływał nieprzewidywanych działań niepożądanych oraz odpowiedzi ze strony układu immunologicznego.</p>		

[24] Choi G. et al. 2007			
<p>Badanie II fazy, otwarte, bez grupy kontrolnej.</p> <p>Podtyp badania: IVC.</p> <p>Sponsor: Pharming Technologies BV.</p>	<p>Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Grupa badania</u>: konestat alfa, N=9.</p>	<p><u>Grupa badania</u>: konestat alfa w dawce 100 j./kg masy ciała.</p>	<p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p><u>Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów</u> u wszystkich pacjentów wynosił mniej niż 60 minut (mediana czasu: 30 minut, zakres: 25 minut - 12 godzin).</p> <p><u>Czas do wystąpienia minimalnych objawów</u> mieścił się w przedziale od 360 minut do 720 minut (mediana czasu: 480 minut, zakres: 25 minut – 48 godzin).</p> <p><u>Odpowiedź na leczenie</u> u 80% chorych ustępowanie ataku miało miejsce w ciągu 2 pierwszych godzin, a występowanie minimalnych objawów obrzęku w ciągu 12 godzin.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>4 pacjentów przyjmowało dawkę dwukrotnie, jednak nie zaobserwowano różnic w uzyskanych parametrach między 1 a 2 dawką.</p> <p>Nie odnotowano żadnych klinicznie istotnych działań niepożądanych ani odpowiedzi immunologicznej przeciwko inhibitorowi C1 esterazy lub antygenom króliczym.</p>
Wnioski	<p>Wyniki badania wskazują, że zastosowanie rekombinowanego inhibitora C1 esterazy skraca czas ustępowania objawów ataku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym, jednocześnie nie powodując działań niepożądanych oraz odpowiedzi ze strony układu immunologicznego.</p>		

Tabela 75. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności – badania opisowe [27]-[28], [29].

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
[29] Porębski G. et al. 2005			
<p>Opisy 2 przypadków pacjentów z ostrymi atakami obrzęku w przebiegu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w ramach badania klinicznego firmy Pharming w Zakładzie Alergologii Środowiskowej i Klinicznej CM UJ.</p> <p>Podtyp badania: IVC.</p> <p>Sponsor: Pharming Technologies BV.</p>	<p>Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Grupa badania</u>: konestat alfa, N=2.</p>	<p><u>Grupa badania</u>: konestat alfa w dawce 100 j./kg masy ciała.</p>	<p style="text-align: center;">Opis przypadku</p> <p>Mężczyzna leczony z powodu obrzęku moszny i łączy, początek ustępowania objawów obserwowano według oceny chorego przed upływem 4 godzin, według oceny lekarskiej po 2 godzinach, całkowite ustąpienie obrzęku nastąpiło w ciągu 48 godzin; w przypadku obrzęków dłoni początek ustępowania objawów obserwowano 2 godziny po zastosowaniu terapii, a ich całkowite ustąpienie - po 16 godzinach; pacjent nie zgłaszał żadnych działań niepożądanych.</p> <p style="text-align: center;">Opis przypadku</p> <p>Kobieta leczona z powodu obrzęku w okolicach oczodołu; początek ustępowania objawów obserwowano po 30 minutach, a całkowite ich ustąpienie po 48 godzinach; pacjentka również nie zgłosiła żadnych działań niepożądanych.</p>

Wnioski	Zastosowanie konestatu alfa w obu przypadkach powodowało zdecydowanie szybsze ustępowanie objawów w porównaniu z ostrymi obrzękami, które nie zostały poddane leczeniu (dane z wywiadu), co wskazuje na skuteczność konestatu alfa w leczeniu obrzęków. Po podaniu leku nie obserwowano również działań niepożądanych, a tolerancja terapii była dobra.		
[28] Baboeram A. et al. 2010, [27] Relan A. et al. 2009 (opisano w oparciu o doniesienia konferencyjne)			
<p>Analiza oparta na badaniach klinicznych z zastosowaniem konestatu alfa, próbki osocza zbierano przed i po podaniu leku (do 90 dni).</p> <p>Podtyp badania: IVA.</p> <p><u>Sponsor</u>: Pharming Technologies BV</p>	<p>Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym oraz zdrowi ochotnicy.</p> <p><u>Grupa badania</u>: konestat alfa, N=139 (pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym).</p>	<p><u>Grupa badania</u>: konestat alfa w różnych dawkach, 322 podań.</p>	<p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>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 osoczwemu 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 działań niepożądanych.</p>
Wnioski	Wyniki badania potwierdziły, że stosowanie konestatu alfa jest bezpieczne w zakresie potencjalnego wystąpienia reakcji alergicznej na obce białko, jakim jest rekombinowany inhibitor C1 esterazy produkowany w mleku transgenicznych królików w trakcie terapii ataków obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.		

14.7.2. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności z zastosowaniem ikatybantu

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 2 badania kliniczne o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania ikatybantu w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym. Są to badania bez grupy kontrolnej, będące kontynuacjami (fazami otwartym) randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszej analizy o akronimach: FAST-1 [5]-[10] – wyniki fazy otwartej opisano w doniesieniu konferencyjnym [10], FAST-3 [11]-[13] – wyniki fazy otwartej opisano w referencji [11].

Tabela 76. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności – badania bez grupy kontrolnej [10], [11].

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
[10] Kontynuacja badania o akronimie FAST-1 [5]-[10] – faza otwarta (opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne)			
Otwarte, bez grupy kontrolnej badanie kliniczne będące kontynuacją randomizowanego badania o akronimie FAST-1 [5]-[10]. Podtyp badania: IVC. <u>Sponsor</u> : nie podano.	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy. <u>Grupa badania</u> : ikatybant, (nie podano liczby pacjentów).	<u>Grupa badana</u> : ikatybant w dawce 30 mg.	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA <u>Mediana czasu do prawie całkowitego ustąpienia obrzęku</u> : redukcja obrzęku o ponad 30% w kolejnych atakach (≥ 10 pacjentów): 1-2 godziny, redukcja obrzęku o ponad 90% w kolejnych atakach: 10 godzin. <u>Liczba odpowiedzi na leczenie</u> : 72,7-90,9%. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. Przejściowe reakcje w miejscu podania wystąpiły u większości pacjentów, jednak żaden nie zrezygnował z udziału w badaniu.
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.		
[11] Kontynuacja badania o akronimie FAST-3 [11]-[13] – faza otwarta			
Otwarte, bez grupy kontrolnej badanie kliniczne będące kontynuacją randomizowanego badania o akronimie FAST-3 [11]-[13], badanie jest w trakcie (brak charakterystyki włączonych pacjentów). Podtyp badania: IVC. <u>Sponsor</u> : Jerini AG/Shire Human Genetic Therapies Inc.	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy. <u>Grupa badania</u> : ikatybant, N=21.	<u>Grupa badana</u> : ikatybant w dawce 30 mg.	Wyniki przedstawiono jedynie dla pacjentów z atakami obrzęków krtaniowych, którzy byli leczeni w ramach fazy otwartej. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA <u>Mediana czasu do wystąpienia poprawy – 50% redukcji objawów obrzęku [godziny]</u> : 2,0 [1,3; 3,5]. <u>Mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy [godziny]</u> : w oparciu o wizualną skalę analogową: 1,8 [1,5; 2,5]; w ocenie pacjenta: 0,7 [0,5; 0,8]; w ocenie badacza: 0,8 [0,5; 1,1]. <u>Mediana czasu do prawie całkowitego ustąpienia obrzęku [godziny]</u> : 6,0 [2,2; 24,3]. <u>Mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy [godziny] w oparciu o 8-stopniową skalę intensywności obrzęku</u> : w ocenie pacjenta: 2,3 [2,0; 4,0]; w ocenie badacza: 2,0 [2,0; 2,1]. <u>Mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy ataku krtaniowego [godziny]</u> w oparciu o 8-stopniową skalę intensywności obrzęku: w ocenie pacjenta: 2,1 [2,0; 4,0]; w ocenie badacza: 2,0 [2,0; 3,0]; w oparciu o wizualną skalę analogową: 1,0 [1,0; 1,5]. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Brak danych.
Wnioski	Wyniki fazy otwartej potwierdziły skuteczność ikatybantu w leczeniu kolejnych ataków obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym.		

14.7.3. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności z zastosowaniem koncentratu inhibitora C1 esterazy

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 1 badanie kliniczne o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym. Jest to badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.2 bez grupy kontrolnej [30]-[33], [21], będące kontynuacją (fazą otwartą) randomizowanego badania o akronimie I.M.P.A.C.T.1 włączonego do niniejszej analizy [14]-[21].

Tabela 77. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności – badanie bez grupy kontrolnej [30]-[33], [21].

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
[21], [30]-[33] Kontynuacja badania o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21] – faza otwarta			
<p>Prospektywne, otwarte, bez grupy kontrolnej, wieloośrodkowe badanie kliniczne będące kontynuacją randomizowanego badania o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21], prowadzone w 15 ośrodkach w Ameryce Północnej w okresie sierpień 2005 – luty 2010 roku.</p> <p>Podtyp badania: IVC.</p> <p>Sponsor: CSL Behring GmbH.</p>	<p>Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy.</p> <p><u>Grupa badania:</u> koncentrat inhibitora C1 esterazy, N=57.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> koncentrat inhibitora C1 esterazy w dawce 20 j./kg masy ciała.</p>	<p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p><u>Mediana [zakres] czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku w godzinach (N-liczba ataków):</u> Wszystkie ataki: N=1085, 0,37 [0,05; 497,0], Obrzęk brzuszny: N=747, 0,32 [0,05; 497,0], Obrzęk obwodowy: N=235, 0,50 [0,07; 31,37], Obrzęk twarzowy: N=51, 0,40 [0,08; 15,33], Obrzęk krtaniowy: N=48, 0,25 [0,10; 1,25].</p> <p><u>Liczba (%) ataków obrzęku, których objawy zaczęły ustępować przed upływem:</u></p> <p style="text-align: center;"><1 godziny:</p> <p>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%).</p> <p style="text-align: center;"><4 godzin:</p> <p>Wszystkie ataki: N=1085, 1076 (99,2%), Obrzęk brzuszny: N=747, 746 (99,9%), Obrzęk obwodowy: N=235, 228 (97,0%), Obrzęk twarzowy: N=51, 50 (98,0%), Obrzęk krtaniowy: N=48, 48 (100%).</p> <p><u>Mediana [zakres] czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów obrzęku w godzinach (N-liczba ataków):</u> Wszystkie ataki: N=1085, 14,28 [0,17; 497,0], Obrzęk brzuszny: N=747, 10,45 [0,18; 497,0], Obrzęk obwodowy: N=235, 23,48 [0,17; 497,0], Obrzęk twarzowy: N=51, 28,33 [0,87; 107,9], Obrzęk krtaniowy: N=48, 8,38 [0,63; 61,83].</p>

			<p><u>Liczba (%) ataków obrzęku, które wymagały podania dodatkowych dawek leku:</u> Wszystkie ataki: N=1085, 12 (1,1%), Obrzęk brzuszny: N=747, 12 (1,6%), Obrzęk obwodowy: N=235, 0 (0%), Obrzęk twarzowy: N=51, 0 (0%), Obrzęk krtaniowy: N=48, 0 (0%).</p> <p><u>Liczba (%) nowych ataków obrzęku, zanim poprzedni ustąpił:</u> Wszystkie ataki: N=1085, 1 (<0,1%), Obrzęk brzuszny: N=747, 1 (0,1%), Obrzęk obwodowy: N=235, 0 (0%), Obrzęk twarzowy: N=51, 0 (0%), Obrzęk krtaniowy: N=48, 0 (0%).</p> <p><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].</p> <p><u>Liczba (%) pacjentów, których objawy zaczęły ustępować przed upływem:</u></p> <p><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%).</p> <p><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%).</p> <p><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].</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p><u>Jakiegokolwiek działanie 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>Poważne działanie niepożądane, N (%):</u></p>
--	--	--	---

			<p>Liczba pacjentów: N=57, 1 (1,8%), Liczba ataków: N=1085, 1 (<0,1%), <u>Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań 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%).</p>
<p>Wnioski</p>	<p>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 tolerowana przez pacjentów. Zatem, może być stosowana również w długim okresie terapii.</p>		

14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań wtórnych (badań wtórnych)

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 15 opracowań wtórnych (badań wtórnych) dotyczących zastosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym. Odnaleziono:

- 11 przeglądów systematycznych [45], [46], [49], [50]-[51], [52], [53], [54], [55], [62], [63], [64],
- 2 raporty HTA [47], [48],
- 2 analizy zbiorcze [44], [61].

Włączono również 5 analiz zbiorczych [56], [57], [58], [59], [60], dotyczących zastosowania ikatybantu w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym, dotyczyły one 2 randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie o akronimach: FAST-1 [6]-[10] i FAST-3 [11]-[13] oraz badania o akronimie FAST-2 [6], które wykluczono z analizy, ponieważ uwzględniono w nim inny komparator (technologię opcjonalną - kwas traneksamowy).

Charakterystyka uwzględnionych opracowań wtórnych (badań wtórnych) została zaprezentowana w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań wtórnych (badań wtórnych) zostało omówione w rozdziale 8 niniejszego opracowania.

Tabela 78. Charakterystyka opracowań wtórnych (badań wtórnych) [44]-[64].

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja (technologia)	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
Przeglądy systematyczne				
[49] Caballero et al. 2012	<p><u>Cel opracowania:</u> stworzenie wytycznych w zakresie terapii kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjentki ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <p>Przeszukano bazę PubMed w okresie do 30 września 2010 roku z zastosowaniem słów kluczowych: dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, niedobór inhibitora C1</p>	<p>W wyniku systematycznego przeglądu medycznych baz danych powstały wytyczne dotyczące postępowania u kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><i>Wytyczne dotyczące:</i></p> <p><i>antykoncepcji:</i> stosowanie estrogenów jest przeciwwskazane,</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [49], które porównywały: koncentrat inhibitora</p>

	<p>naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowana interwencja (technologia):</u> koncentrat inhibitora C1 esterazy, ikatybant, konestat alfa, ekalantyd, androgeny, antyfibrynolityki.</p>	<p>esterazy, inhibitor C1, przeszukano również referencje odnalezionych publikacji oraz wyszukiwano publikacje po nazwiskach autorów. Uwzględniono publikacje w języku angielskim dotyczące terapii dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u kobiet.</p> <p><u>Badania włączone:</u> <u>badania RCT:</u> <i>koncentrat inhibitora C1 esterazy: Craig et al. 2009;</i> Zuraw et al. 2010; <i>ikatybant: Cicardi et al. 2010;</i> <i>konestat alfa: Zuraw et al. 2010</i> (analiza zbiorcza 2 badań RCT); <u>badania bez grupy kontrolnej:</u> <i>koncentrat inhibitora C1 esterazy: Gadek et al. 1980;</i> <i>ikatybant: Bas et al. 2006;</i> <i>konestat alfa: Choi et al. 2007;</i> <u>badania z retrospektywną grupą kontrolną:</u> <i>ikatybant: Bork et al. 2007; Krause et al. 2010.</i></p>	<p>zalecane są metody mechaniczne, wkładki domaciczne i progestyny;</p> <p><i>ciąży:</i> stosowanie androgenów jest przeciwwskazane, zalecany jest koncentrat inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych ataków obrzęku oraz w profilaktyce krótko- i długoterminowej; w długoterminowej profilaktyce zalecany jest również kwas traneksamowy lub świeżo mrożone osocze; brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w ciąży: konestatu alfa, ikatybantu, ekalantydu;</p> <p><i>porodu:</i> nie zaleca się profilaktycznego podawania koncentratu inhibitora C1 esterazy przed porodem, jednak powinien on być dostępny na wypadek powikłań; profilaktyczne podanie jest wskazane w przypadku porodu kleszczowego, próżniowego lub cięcia cesarskiego;</p> <p><i>raka piersi, raka endometrium, terapii bezpłodności, aborcji, terapii menopauzy, menstruacji:</i> należy zastosować odpowiednie do stanu pacjentki leczenie, aby nie wywołać nim ataków obrzęku.</p>	<p>C1 esterazy z placebo [14]-[21], ikatybant z placebo [6]-[10] oraz badanie kliniczne bez grupy kontrolnej, w którym stosowano konestat alfa [24] w leczeniu ostrych ataków obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym oraz analizę zbiorczą dotyczącą porównania konestatu alfa z placebo [44]. Pozostałych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego [49] dotyczących zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy oraz ikatybantu nie uwzględniono w niniejszym opracowaniu, ponieważ nie miały grupy kontrolnej lub były badaniami z retrospektywną grupą kontrolną lub dotyczyły nanofiltrowanego koncentratu inhibitora C1 esterazy (Cinryze®).</p>
[50]-[51] Caballero et al. 2011	<p><u>Cel opracowania:</u> stworzenie wytycznych w zakresie terapii kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowana interwencja (technologia):</u> koncentrat inhibitora C1 esterazy, ikatybant, konestat alfa, ekalantyd, androgeny, antyfibrynolityki.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazę PubMed w okresie do 30 września 2010 roku z zastosowaniem słów kluczowych: obrzęk naczynioruchowy zależny od bradykininy, dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, nabyty obrzęk naczynioruchowy, niedobór inhibitora C1 esterazy, estrogeny, HAE typu III, HAE związane z FXII, inhibitory konwertazy angiotensyny, przeszukano również referencje odnalezionych publikacji. Uwzględniono</p>	<p>W wyniku systematycznego przeglądu medycznych baz danych powstały wytyczne dotyczące diagnozy i postępowania u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Wytyczne dotyczyły:</u> <i>ostrych ataków obrzęku:</i> zalecane jest stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 20 j./kg masy ciała lub ikatybant w dawce 30 mg, można również stosować ekalantyd, świeżo mrożone osocze, kwas traneksamowy, efektywność kliniczna konestatu alfa jest obecnie na etapie badań; <i>długoterminowej profilaktyki:</i> zalecane jest stosowanie androgenów (danazol, stanzolol, oxandrolon),</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [50]-[51], które porównywały: koncentrat inhibitora C1 esterazy z placebo [14]-[21], [22]-[23] ikatybant z placebo [6]-[10] oraz badania kliniczne bez grupy kontrolnej, w którym stosowano konestat alfa [24], [39] w leczeniu ostrych ataków obrzęku</p>

		<p>publikacje w języku angielskim dotyczące terapii dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.</p> <p><u>Badania włączone:</u></p> <p><u>badania RCT:</u></p> <p><i>koncentrat inhibitora C1 esterazy: Waytes et al. 1996, Kunschak et al. 1998; Craig et al. 2009; Zuraw et al. 2010;</i></p> <p><i>ikatybant: Cicardi et al. 2010;</i></p> <p><i>konestat alfa: Zuraw et al. 2010 (analiza zbiorcza 2 badań RCT);</i></p> <p><u>badania bez grupy kontrolnej:</u></p> <p><i>koncentrat inhibitora C1 esterazy: Gadek et al. 1980; Visentin et al. 1998;</i></p> <p><i>Farkas et al. 2007; Terpstra et al. 2007;</i></p> <p><i>ikatybant: Bas et al. 2006;</i></p> <p><i>konestat alfa: van Doorn et al. 2005; Choi et al. 2007;</i></p> <p><u>badania z retrospektywną grupą kontrolną:</u></p> <p><i>koncentrat inhibitora C1 esterazy: Bork i Barnstedt 2001; Bork et al. 2005; Bork et al. 2008;</i></p> <p><i>ikatybant: Bork et al. 2007; Krause et al. 2010.</i></p>	<p>antyfibrynolityków (kwas traneksamowy, kwas epsilon-aminokapronowy) lub koncentrat inhibitora C1 esterazy; <i>krótkoterminowej profilaktyki.</i> zalecane jest stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy lub świeżo mrożone osocze, androgeny (danazol, stanzolol) lub antyfibrynolityki (kwas traneksamowy).</p> <p>W wytycznych uwzględniono również postępowanie w specyficznych sytuacjach, takich jak: antykoncepcja, ciąża, podróże, transfuzje, transplantacje i postępowanie w przypadku ich wystąpienia u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p>	<p>w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym i analizę zbiorczą dotyczącą porównania konestatu alfa z placebo [44]. Pozostałych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego [50]-[51] dotyczących zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy oraz ikatybantu nie uwzględniono w niniejszym opracowaniu, ponieważ nie miały grupy kontrolnej lub były badaniami z retrospektywną grupą kontrolną lub dotyczyły nanofiltrowanego koncentratu inhibitora C1 esterazy (Cinryze®).</p>
<p>[52] Sardana et al. 2011</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> aktualizacja danych w zakresie terapii osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowana interwencja (technologia):</u> koncentrat inhibitora C1 esterazy, ikatybant, konestat alfa, ekalantyd,</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <p>Przeszukano bazy: Ovid i PubMed oraz strony internetowe Google w odniesieniu do nowych opcji terapeutycznych w leczeniu osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Uwzględniono wyniki badań klinicznych III fazy.</p> <p><u>Badania włączone:</u></p> <p><u>badania RCT:</u></p>	<p>Włączenie do terapii osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym nowych leków poprawiło skuteczność leczenia oraz jego bezpieczeństwo w porównaniu do starszych opcji terapeutycznych, takich jak: świeżo mrożone osocze, antyfibrynolityki, nawadnianie. Nowe opcje terapeutyczne jak koncentrat inhibitora C1 esterazy są skuteczniejsze zarówno w leczeniu doraźnym ostrych ataków obrzęków, jak i w profilaktyce choroby oraz dobrze tolerowane przez pacjentów. Ekalantyd został już zarejestrowany, a ikatybant oczekuje na</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [52], które porównywały: koncentrat inhibitora C1 esterazy z placebo [14]-[21], ikatybant z placebo [6]-[10], oraz badania kliniczne bez grupy kontrolnej, w którym stosowano</p>

	androgeny, antyfibrynolityki.	<p><i>koncentrat inhibitora C1 esterazy</i>. Craig et al. 2009; Zuraw et al. 2010;</p> <p><i>konestat alfa</i>: Zuraw et al. 2010 (analiza zbiorcza 2 badań RCT);</p> <p><i>ikatybant</i>: Cicardi et al. 2010;</p> <p><u>badania bez grupy kontrolnej</u>:</p> <p><i>koncentrat inhibitora C1 esterazy</i>: Martinez-Saguer et al. 2010; Farkas et al. 2007;</p> <p><i>konestat alfa</i>: van Doorn et al. 2005; Choi et al. 2007;</p> <p><u>badania z retrospektywną grupą kontrolną</u>:</p> <p><i>koncentrat inhibitora C1 esterazy</i>: Bork et al. 2005;</p> <p><i>ikatybant</i>: Bork et al. 2007.</p>	rejestrację. Konestat alfa, rekombinowany inhibitor C1 esterazy, jest obecnie na etapie badań klinicznych III fazy.	konestat alfa [24], [39]-[40] w leczeniu ostrych ataków obrzęku dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym i analizę zbiorczą dotyczącą porównania konestatu alfa z placebo [44]. Pozostałych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego [52] dotyczących zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy oraz ikatybantu nie uwzględniono w niniejszym opracowaniu, ponieważ nie miały grupy kontrolnej lub były badaniami z retrospektywną grupą kontrolną lub dotyczyły nanofiltrowanego koncentratu inhibitora C1 esterazy (Cinryze®).
[55] Shea et al. 2011	<p><u>Cel opracowania</u>: analiza skuteczności pomiarów terapii stosowanych w leczeniu osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowana populacja</u>: pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowana interwencja (technologia)</u>: koncentrat inhibitora C1 esterazy, ikatybant, konestat alfa, ekalantyd.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań</u>:</p> <p>Przeszukano bazę PubMed oraz charakterystyki produktów leczniczych w celu odnalezienia badań klinicznych.</p> <p><u>Badania włączone</u>:</p> <p>(nie podano).</p>	<p>Pomiary punktów końcowych z zakresu czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie objęły: czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy, czas utrzymywania się poprawy, czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku.</p> <p>W badaniach klinicznych z zastosowaniem koncentratu inhibitora C1 esterazy w przypadku ponad 70% ataków poprawę stwierdzono w ciągu 4 godzin (mediana), a minimalne objawy obrzęku stwierdzono w ciągu 4,9 godziny (mediana).</p> <p>W badaniach klinicznych z zastosowaniem konestatu alfa w przypadku ponad 95% ataków poprawę stwierdzono w ciągu 4 godzin (mediana), a minimalne objawy obrzęku stwierdzono w ciągu 4,1 godziny (mediana).</p> <p>W badaniach klinicznych z zastosowaniem ikatybantu poprawę stwierdzono w ciągu 0,8 godziny (mediana), utrzymywanie się</p>	<p>Opisano w oparciu o abstrakt.</p> <p>W przeglądzie systematycznym [55] nie podano dokładnych danych, jakie badania włączono.</p>

			<p>odpowiedzi na leczenie w ciągu 4 godzin stwierdzono w przypadku 74% ataków, a minimalne objawy obrzęku stwierdzono w ciągu 8,5-10 godziny (mediana).</p> <p>W badaniach klinicznych z zastosowaniem ekalanthydu w ciągu 4 godzin (mediana) stwierdzono poprawę w przypadku 73% ataków, utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie w przypadku 69% ataków, minimalne objawy obrzęku w przypadku 47% ataków.</p> <p>Pomimo braku bezpośrednich porównań poszczególnych produktów leczniczych, stosowanie w badaniach zbliżonych punktów końcowych umożliwia wyciągnięcie pewnych ogólnych wniosków dotyczących ich efektywności klinicznej.</p>	
[46] Relan et al. 2010	<p><u>Cel opracowania:</u> określenie dawkowania konestatu alfa w leczeniu ostrych ataków obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowana interwencja (technologia):</u> konestat alfa w dawkach 50 j./kg, 100 j./kg oraz w dawce niezależnej od masy ciała - 2 100 jednostek.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Badania dotyczące efektywności klinicznej konestatu alfa.</p> <p><u>Badania włączone:</u> 7 badań klinicznych randomizowanych oraz nierandomizowanych (brak danych bibliograficznych).</p>	<p>Badania randomizowane wykazały statystycznie i klinicznie istotną różnicę w skuteczności dawek 50 j./kg i 100 j./kg masy ciała konestatu alfa w porównaniu do placebo w leczeniu ostrych ataków obrzęku naczynioruchowego. Niepowodzenie leczenia obserwowano u 10% pacjentów przyjmujących dawkę 50 j./kg, u 11% pacjentów leczonych dawką 100 j./kg i u 19% stosujących dawkę 2 100 jednostek niezależnie od masy ciała (w przeliczeniu 18-40 j./kg).</p> <p>Nie wykazano większej liczby działań niepożądanych związanej z zastosowaniem większej dawki.</p> <p>Według Autorów zalecaną dawką w leczeniu ataków obrzęków jest dawka 50 j./kg masy ciała.</p>	<p>Opisano w oparciu o abstrakt.</p> <p>W analizie klinicznej uwzględniono randomizowane badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [46], które porównywały konestat alfa z placebo w leczeniu ostrych ataków obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [1]-[2] i [3]-[4]. W przypadku pozostałych badań nie można było stwierdzić o jakie badania chodzi, ponieważ w abstrakcie nie podano danych bibliograficznych.</p>
[54] Frank 2008	<p><u>Cel opracowania:</u> przegląd badań klinicznych i ich wyników w odniesieniu do leczenia osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazę MEDLINE lub PubMed w celu odnalezienia podwójnie zamaskowanych badań klinicznych z zastosowaniem inhibitorów C1 esterazy, inhibitorów bradykininy i inhibitorów kalikreiny w porównaniu do</p>	<p>W badaniach klinicznych I i II fazy inhibitorzy C1 esterazy, inhibitorzy bradykininy i inhibitorzy kalikreiny okazały się skuteczne w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Uwzględnione w przeglądzie badania kliniczne dotyczyły terapii pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznego obrzęku</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [54], które porównywały: koncentrat inhibitora C1 esterazy z placebo [23] oraz</p>

	<p>naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowana interwencja (technologia):</u> inhibitory C1 esterazy, inhibitory bradykininy i inhibitory kalikreiny vs placebo.</p>	<p>placebo.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Badania kliniczne będące w toku lub niedawno zakończone: <u>badanie RCT:</u> <i>koncentrat inhibitora C1 esterazy: Waytes et al. 1996;</i> <u>badania bez grupy kontrolnej:</u> <i>koncentrat inhibitora C1 esterazy: Gadek et al. 1980; Levi et al. 2006;</i> <i>ikatybant: Bas et al. 2006;</i> <i>konestat alfa: van Doorn et al. 2005;</i> <u>badania z retrospektywną grupą kontrolną:</u> <i>ikatybant: Bork et al. 2007;</i> <u>opisy przypadków:</u> <i>koncentrat inhibitora C1 esterazy: Agostoni et al. 1980; Bork et al. 1979.</i></p>	<p>naczynioruchowego, z niedoborem lub niską aktywnością inhibitora C1 esterazy. Leczenie rozpoczynano szybko 4-5 godzin po wystąpieniu pierwszych objawów ataku. W poszczególnych badaniach uwzględniano różne rodzaje obrzęków: obwodowe, twarzowe.</p> <p>W oparciu o dotychczasowe dane produkty pochodzące z osocza wydają się być skuteczne, ale ich stosowanie niesie ze sobą ryzyko zakażenia, chociaż nie stwierdzono takiego przypadku podczas 20 lat stosowania produktu. Podawanie rekombinowanego inhibitora C1 esterazy nie niesie takiego zagrożenia, ale jego stosowanie wiąże się z ryzykiem reakcji nadwrażliwości i alergii na antygeny królików, cechuje go również krótki okres półtrwania. Podawanie ikatybantu lub ekalantydru też niesie ryzyko alergii, ponieważ są to obce białka. Ponadto, długotrwałe stosowanie ikatybantu może się wiązać z ryzykiem zaburzeń sercowo-naczyniowych.</p>	<p>badanie bez grupy kontrolnej dotyczące stosowania konestatu alfa [39] włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa w leczeniu ostrych ataków obrzęku naczynioruchowym. Pozostałych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego [54] dotyczących zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy oraz ikatybantu nie uwzględniono w niniejszym opracowaniu, ponieważ nie miały grupy kontrolnej lub były badaniami z retrospektywną grupą kontrolną lub były opisami przypadków.</p>
[53] Zuraw et al. 2008	<p><u>Cel opracowania:</u> przegląd badań klinicznych w odniesieniu do leczenia osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowana interwencja (technologia):</u> koncentrat inhibitora C1 esterazy, konestat alfa (rekombinowany inhibitor C1 esterazy), inhibitor bradykininy (ikatybant, HOE-140) i inhibitor kalikreiny (ekalantyd, DX-88).</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano literaturę oraz doniesienia konferencyjne dotyczące efektywności klinicznej: koncentratu inhibitora C1 esterazy, konestatu alfa (rekombinowanego inhibitora C1 esterazy), inhibitora bradykininy (ikatybant, HOE-140) i inhibitora kalikreiny (ekalantyd, DX-88).</p> <p><u>Badania włączone:</u> (brak danych bibliograficznych).</p>	<p>Dotychczasowe wyniki badań klinicznych wskazują na efektywność kliniczną inhibitorów C1 esterazy, inhibitora bradykininy i inhibitora kalikreiny w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p>Jednak, pewne różnice w mechanizmie działania oraz biodostępności poszczególnych leków mogą mieć wpływ na ich stosowanie przez pacjentów i ich lekarzy.</p>	<p>Opisano w oparciu o abstrakt.</p> <p>Nie podano danych bibliograficznych uwzględnionych badań klinicznych.</p>
[62] Bernstein 2008	<p><u>Cel opracowania:</u> przegląd danych dotyczących dziedzicznego obrzęku</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazy MEDLINE i PubMed z</p>	<p>Dotychczas przeprowadzone badania kliniczne skupiają się na: nowych objawach obrzęku naczynioruchowego, nabytych</p>	

	<p>naczynioruchowego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowana interwencja (technologia):</u> androgeny, antyfibrynolityki, inhibitory C1 esterazy, inhibitor kalikreiny, inhibitor bradykininy.</p>	<p>użyciem słów kluczowych: historia dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, inhibitor C1, genetyka dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, mechanizmy dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, leczenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Badania dotyczące mechanizmów leżących u podstaw choroby i jej terapii za pomocą leków sierocych : badanie RCT: <i>koncentrat inhibitora C1 esterazy: Waytes et al. 1996.</i></p>	<p>postaciach choroby, genetycznym podłożu postaci dziedzicznych, wpływu inhibitora C1 esterazy na szlaki koagulacyjno-fibrynolityczne oraz leczenie w krótkim i długim okresie.</p> <p>Leczenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego opierało się początkowo na stosowaniu androgenów lub antyfibrynolityków, które zostały w znacznej mierze zastąpione podawaniem koncentratu inhibitora C1 esterazy pozyskiwanym z osocza. Obecnie trwają badania nad nowymi lekami stosowanymi w terapii dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego: rekombinowanym inhibitorem C1 esterazy (konestat alfa), inhibitorem kalikreiny (ekalantyd), inhibitorem bradykininy (ikatybant).</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [62], w którym porównywano: koncentrat inhibitora C1 esterazy z placebo [22]-[23] w leczeniu ostrych ataków obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym.</p>
[63] Davis 2008	<p><u>Cel opracowania:</u> przegląd mechanizmów patofizjologicznych leżących u podłoża dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowana interwencja (technologia):</u> Ekalantyd, ikatybant, kaptopryl, C1-INH Ala443Val.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazy MEDLINE i PubMed z użyciem słów kluczowych: dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, inhibitor C1, układ dopełniacza, układ kontaktu, bradykinina.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Nie włączono badań dotyczących efektywności klinicznej leków stosowanych w terapii dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.</p>	<p>Główną rolą inhibitora C1 esterazy jest regulowanie przepuszczalności naczyń krwionośnych i modulowanie procesu zapalnego. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że przy niedoborze inhibitora C1 esterazy tylko układ kontaktu prowadzi do syntezy czynnika naczyniowego stymulującego przepuszczalność naczyń. Ponadto, u osób, u których inhibitor C1 esterazy funkcjonuje prawidłowo w odniesieniu do układu kontaktu, ale nieprawidłowo w stosunku do układu dopełniacza, nie występują objawy obrzęku naczynioruchowego. Wykryto również, że w krwi osób z atakiem obrzęku występują zwiększone stężenie kininogenu i bradykininy. Podsumowując, uważa się w oparciu o badania <i>in vitro</i>, na zwierzętach (myszach z niedoborem inhibitora C1 esterazy) oraz wynikach pacjentów, że ataki dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego zależą głównie od bradykininy syntetyzowanej przez zaktywowany układ kontaktu.</p>	<p>W przeglądzie systematycznym [63] przedstawiono jedynie wyniki badań dotyczących mechanizmów leżących u podstaw powstawania obrzęków w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym.</p>
[64] Bernstein 2008	<p><u>Cel opracowania:</u> przegląd nowych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu osób z dziedzicznym obrzękiem</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Dane dotyczące poszczególnych leków otrzymano od ich producentów.</p>	<p>Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych II i III fazy wskazują, że koncentrat inhibitora C1 esterazy, rekombinowany inhibitor C1 esterazy, ekalantyd i ikatybant są</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie</p>

	<p>naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowana interwencja (technologia):</u> koncentrat inhibitora C1 esterazy, konestat alfa (rekombinowany inhibitor C1 esterazy), inhibitor bradykininy (ikatybant) i inhibitor kalikreiny (ekalantyd, DX-88).</p>	<p><u>Badania włączone:</u></p> <p>Badania kliniczne III fazy, podwójnie zamaskowane, z porównaniem z placebo: <u>badania bez grupy kontrolnej:</u> <i>koncentrat inhibitora C1 esterazy:</i> Bork et al. 2003;</p> <p><i>konestat alfa:</i> van Doorn et al. 2005, Choi et al. 2007, Nuijens et al. 2007; <u>badania z retrospektywną grupą kontrolną:</u> <i>koncentrat inhibitora C1 esterazy:</i> Bork et al. 2005; Bork i Barnstedt 2001; Bork i Koch 2001; Bork et al. 2003;</p> <p><i>ikatybant:</i> Bork et al. 2007;</p> <p><u>opisy przypadków:</u> Farkas et al. 2002.</p>	<p>skuteczne i bezpieczne w terapii osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym w porównaniu do placebo. Berinert® P jest już zarejestrowany w wielu krajach w leczeniu ostrych ataków obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym. W przypadku rekombinowanego inhibitora C1 esterazy wykazano jego skuteczność i bezpieczeństwo w ramach badań randomizowanych oraz fazy otwartej badań. Ikatybant w ramach 2 badań (w porównaniu z placebo i kwasem traneksamowym) również wykazał skuteczność i bezpieczeństwo w terapii ataków obrzęków.</p>	<p>systematycznym [64], które dotyczyły stosowania konestatu alfa [24], [39], [41] w leczeniu osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p>Pozostałych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego [64] dotyczących zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy i ikatybantu nie uwzględniono w niniejszym opracowaniu, ponieważ nie miały grupy kontrolnej lub były badaniami z retrospektywną grupą kontrolną lub były opisami przypadków.</p>
<p>[45] Prematta et al. 2008</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej stosowania inhibitora C1 esterazy w leczeniu osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowana interwencja (technologia):</u> koncentrat inhibitora C1 esterazy, konestat alfa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <p>Przeszukano medyczne bazy danych: PubMed i OVID w okresie od 1966 do 2008 roku w oparciu o następujące słowa kluczowe: inhibitor esterazy C1, C1-inhibitor, C1 inhibitor, leczenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, włączono badania w języku angielskim, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy.</p> <p><u>Badania włączone:</u></p> <p><u>badania RCT:</u> <i>koncentrat inhibitora C1 esterazy:</i> Waytes et al. 1996, Kunschak et al. 1998; Craig et al. 2009;</p> <p><u>badania bez grupy kontrolnej:</u> <i>koncentrat inhibitora C1 esterazy:</i> Gadek et al.</p>	<p>Badania wykazały, że zastosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego jest skuteczne, ponieważ poprawa stanu zdrowia pacjentów następuje w ciągu 30-60 minut. Zalecany on jest również w długoterminowej profilaktyce dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.</p> <p>Działania niepożądane związane ze stosowaniem koncentratu inhibitora C1 esterazy są porównywalne z placebo.</p> <p>Nie wykazano również, żeby w ciągu 20 lat stosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy doszło do zakażenia wirusowego leczonych pacjentów.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [45], które porównywały koncentrat inhibitora C1 esterazy z placebo [14]-[21], [22]-[23], [30]-[33] lub dotyczyły stosowania konestatu alfa [24], [39] w leczeniu osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Pozostałych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego [45] dotyczących zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy nie uwzględniono w niniejszym opracowaniu, ponieważ nie miały</p>

		1980; Farkas et al. 2007; Zuraw et al. 2007; badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.2 (faza otwarta badania Craig et al. 2009); Zuraw et al. 2008; Levi et al. 2006; <i>konestat alfa: van Doorn et al. 2005, Choi et al. 2007;</i> <u>badania z retrospektywną grupą kontrolną:</u> <i>koncentrat inhibitora C1 esterazy: Bork i Barnstedt 2001.</i>		grupy kontrolnej lub były badaniami z retrospektywną grupą kontrolną.
Raporty HTA				
[47] NHSC 2010	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej stosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku w populacji osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowana interwencja (technologia wnioskowana):</u> konestat alfa w dawkach 50 j./kg lub 100 j./kg masy ciała oraz 2 100 jednostek niezależnie od masy ciała.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Nie podano.</p> <p><u>Badania włączone:</u> 2 randomizowane badania kliniczne o akronimach C1 1205-01 oraz C1 1304-01 porównujące efektywność kliniczną konestatu alfa z placebo i ich kontynuacje w formie badań otwartych oraz badania o akronimach C1 1202/03 (NCT00261053) bez grupy kontrolnej.</p>	<p>W badaniach o akronimach C1 1304-01 i C1 1304-01 OLE czas do pierwszego ustępowania ataków wynosił odpowiednio 62 i 60 minut, a czas do wystąpienia minimalnych objawów wynosił odpowiednio 8 i 4 godziny.</p> <p>W badaniach o akronimach C1 1205-01, C1 1205-01 OLE czas do pierwszego ustępowania ataków wynosił 68 i 122 minuty odpowiednio w dawce 100 i 50 j./kg masy ciała, w fazie otwartej natomiast 64 minuty, a czas do wystąpienia minimalnych objawów był we wszystkich badaniach taki sam i wynosił 4 godziny.</p> <p>W badaniach o akronimach: C1 1202/03 i C1 1202/01 czas do pierwszego ustępowania ataków wynosił odpowiednio 60 i 15 minut, a czas do wystąpienia minimalnych objawów wynosił odpowiednio 4-8 godzin oraz 1-48 godzin.</p> <p>Kilka działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem odnotowano tylko w badaniu C1 1304-01 OLE. Podsumowując, stosowanie konestatu alfa może poprawić jakość życia osób chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, dodatkowo w przypadku tej terapii wyeliminowane zostaje ryzyko transmisji wirusów.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w raporcie HTA [47], które porównywały konestat alfa z placebo [1]-[2] i [3]-[4] oraz ich kontynuacje [25], [26], i badania bez grupy kontrolnej [41]-[43] w leczeniu ostrych ataków obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym.</p>
[48] CHMP 2010	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej stosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku w</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Badania kliniczne z zastosowaniem konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku w</p>	<p>W 2 głównych randomizowanych, podwójnie zamaskowanych badaniach klinicznych o akronimach C1 1205-01 [1]-[2] oraz C1 1304-01 [3]-[4] porównujących efektywność kliniczną</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne, zawarte w raporcie HTA [48], które</p>

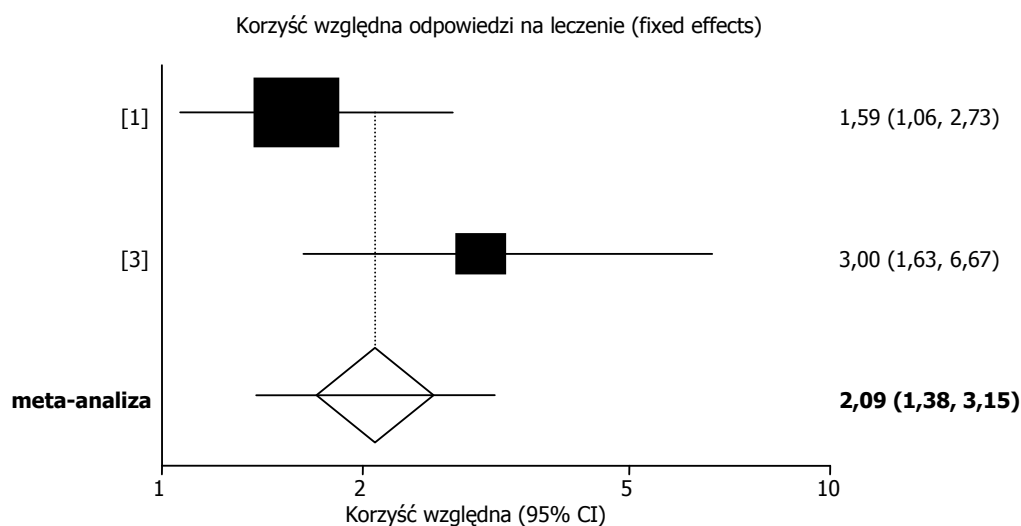
	<p>populacji osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowana interwencja (technologia wnioskowana):</u> konestat alfa w dawkach: 6,25 j./kg, 12,5 j./kg, 25 j./kg, 50 j./kg lub 100 j./kg masy ciała oraz 2 100 jednostek niezależnie od masy ciała.</p>	<p>populacji osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Badania włączone:</u> otwarte badanie fazy I o akronimie 1101 (pacjenci z bezobjawowym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym), otwarte badanie fazy I o akronimie 1106 (zdrowi ochotnicy), otwarte badanie fazy II o akronimie 1202, otwarte badanie fazy II/III o akronimie 1203, 2 randomizowane, podwójnie zamaskowane badania kliniczne o akronimach C1 1205-01 oraz C1 1304-01 porównujące efektywność kliniczną konestatu alfa z placebo i ich kontynuacje w formie badań otwartych oraz badania o akronimach C1 1202/03 i NCT00261053 bez grupy kontrolnej (pacjenci z objawowym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym).</p>	<p>konestatu alfa z placebo. Wykazano wyższość leku nad placebo w zakresie: mediany czasu do pierwszego ustępowania objawów - 122 minuty w grupie stosującej dawkę 50 j./kg oraz 68 minut w grupie leczonej dawką 100 j./kg vs 258 minut w grupie otrzymującej placebo (odpowiednio: $p<0,001$ i $p=0,001$), mediany czasu do wystąpienia minimalnych objawów – 246,5 minut w grupie stosującej dawkę 50 j./kg oraz 245 minut w grupie leczonej dawką 100 j./kg vs 1 101 minut w grupie otrzymującej placebo ($p=0,04$ dla dawki 100 j./kg m.c., nie podano dla dawki 50 j./kg m.c.), niepowodzenia leczenia – żaden chory w grupach leczonych konestatem alfa vs 5 pacjentów w grupie otrzymującej placebo ($p=0,039$ dla dawki 100 j./kg m.c., nie podano dla dawki 50 j./kg m.c.).</p> <p>Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem ani rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych.</p> <p>Wyniki dotyczące efektywności klinicznej konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku w populacji osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym zostały potwierdzone w otwartych fazach obu randomizowanych badań.</p>	<p>porównywały konestat alfa z placebo [1]-[2] i [3]-[4] oraz ich kontynuacje [25], [26], i badania bez grupy kontrolnej [41]-[43] w leczeniu ostrych ataków obrzęku dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Nie uwzględniono badania o akronimie 1106, ponieważ uczestniczyli w nim zdrowi ochotnicy oraz badania o akronimie 1101, ponieważ brali w nim udział pacjenci z bezobjawowym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, zatem w obu badaniach populacja chorych nie odpowiadała tej dotyczącej niniejszej analizy - pacjentów z ostrymi napadami obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym.</p>
Analizy zbiorcze				
[44] Zuraw et al. 2010	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej stosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku w populacji osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowana interwencja (technologia</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Badania dotyczące efektywności klinicznej konestatu alfa.</p> <p><u>Badania włączone:</u> 2 randomizowane badania kliniczne o akronimach C1 1205-01 oraz C1 1304-01 porównujące efektywność kliniczną konestatu alfa z placebo.</p>	<p>Mediana czasu do pierwszego ustępowania objawów wyniosła 122 minuty w grupie stosującej dawkę 50 j./kg oraz 66 minut w grupie leczonej dawką 100 j./kg wobec 495 minut w grupie otrzymującej placebo (odpowiednio $p=0,13$ i $p<0,01$). Wynik meta-analizy dla dawki 100 j./kg wyniósł: $HR=3,26$; $p<0,001$. Mediana czasu do wystąpienia minimalnych objawów wyniosła 247 minut w grupie stosującej dawkę 50 j./kg oraz 266 minut w grupie leczonej dawką 100 j./kg wobec 1 210 minut w grupie otrzymującej placebo (odpowiednio $p=0,001$ i $p<0,01$).</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono obydwa badania kliniczne [1]-[2] i [3]-[4], zawarte w analizie zbiorczej [44], które porównywały konestat alfa z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w populacji osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p>

	<p><u>wnioskowana</u>): konestat alfa w dawkach 50 j./kg lub 100 j./kg masy ciała vs placebo.</p>		<p>Wynik meta-analizy dla dawki 100 j./kg wyniósł: HR=2,62; p<0,001.</p> <p>Zastosowanie konestatu alfa istotnie skraca czas do pierwszego ustępowania objawów, jak również do wystąpienia minimalnych objawów ataku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym.</p> <p>Skuteczność konestatu alfa obserwowano we wszystkich typach ataków obrzęków. Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ani rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych.</p>	
<p>[61] Moldovan et al. 2009</p>	<p><u>Cel opracowania</u>: ocena efektywności klinicznej stosowania konestatu alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku w populacji osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowana populacja</u>: pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowana interwencja (technologia wnioskowana)</u>: konestat alfa w dawkach 50 j./kg lub 100 j./kg lub około 30 j./kg masy ciała.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań</u>: Badania fazy otwartej dotyczące efektywności klinicznej konestatu alfa.</p> <p><u>Badania włączone</u>: 2 badania fazy otwartej, będące kontynuacjami 2 randomizowanych badań klinicznych o akronimach C1 1205-01 oraz C1 1304-01, dotyczące efektywności klinicznej konestatu alfa.</p>	<p>Wyniki pochodzą z dwóch 2 badań fazy otwartej, będących kontynuacjami 2 randomizowanych badań klinicznych o akronimach C1 1205-01 oraz C1 1304-01, które jeszcze są w toku (czerwiec 2008 roku). W sumie leczono 105 ataków obrzęku u 60 pacjentów konestatem alfa w dawkach w zakresie około 30-100 j./kg masy ciała. Uzyskane wyniki potwierdziły wyniki badań randomizowanych: mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku uległa skróceniu do 1 godziny, a mediana czasu do występowania minimalnych objawów ataku wyniosła 4 godziny w obu badaniach otwartych. Stwierdzono zgodność wyników badań randomizowanych i otwartych niezależnie od umiejscowienia obrzęku. Wszystkie analizowane dawki konestatu alfa okazały się skuteczne, jednak są dane wskazujące, że dawka 30 j./kg masy ciała może być mniej skuteczna. Nie stwierdzono również mniejszej skuteczności konestatu alfa przy kolejnych atakach obrzęku.</p> <p>Nie odnotowano również żadnych istotnych klinicznie działań niepożądanych.</p>	<p>Opisano w oparciu o abstrakt.</p> <p>W analizie klinicznej uwzględniono obydwa badania kliniczne [25], [26], zawarte w analizie zbiorczej [61], w których stosowano konestat alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku w populacji osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p>
<p>[56] Malbran et al. 2012, [57] Farkas et al.</p>	<p><u>Cel opracowania</u>: ocena efektywności klinicznej stosowania ikatybantu w leczeniu ostrych napadów obrzęku w</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań</u>: Badania dotyczące efektywności klinicznej ikatybantu.</p>	<p>Mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania pierwszych objawów ataku wyniosła 2,5 godziny w grupie leczonej ikatybanem vs 18,5 godziny w grupie otrzymującej placebo w</p>	<p>Opisano w oparciu o abstrakty.</p> <p>W analizie klinicznej uwzględniono</p>

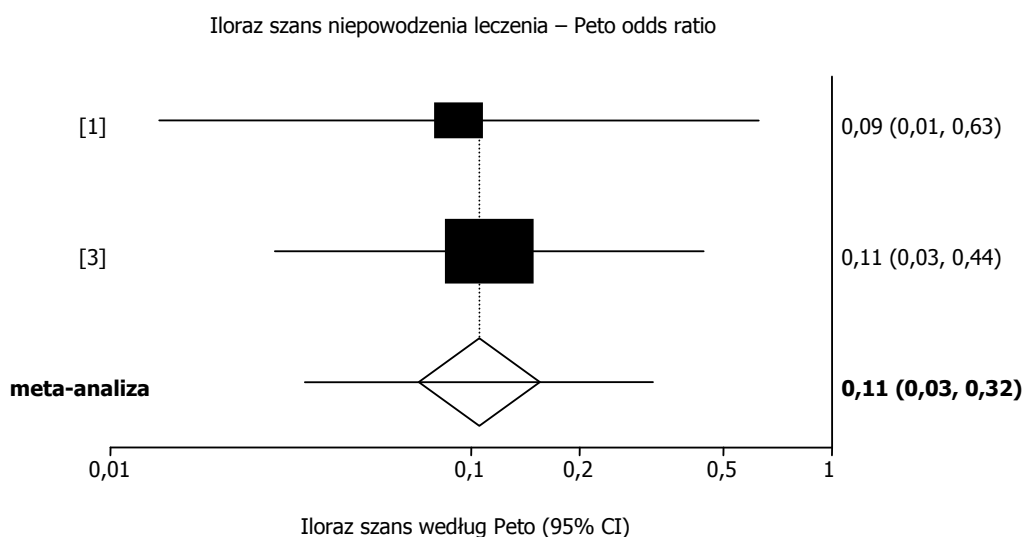
<p>2012, [58] Lumry et al. 2012, [59] Reshef et al. 2012, [60] Riedl et al. 2008</p>	<p>populacji osób z dziedzicznym obrzękiem naczyńioruchowym. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczyńioruchowym. <u>Analizowana interwencja (nierefundowana technologia opcjonalna):</u> ikatybant w dawce 30 mg vs placebo.</p>	<p><u>Badania włączone:</u> 2 randomizowane badania kliniczne o akronimach FAST-1 oraz FAST-3 porównujące efektywność kliniczną ikatybantu z placebo i 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie FAST-2 porównujące efektywność kliniczną ikatybantu z kwasem traneksamowym.</p>	<p>przypadku ataków obrzęku w obrębie skóry oraz odpowiednio: 1,1 godziny vs 3,5 godziny w przypadku ataków obrzęku w obrębie brzucha. Mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku wyniosła 3,5 godziny w grupie leczonej ikatybanem vs 19,9 godziny w grupie otrzymującej placebo w przypadku opuchlizny skóry ($p=0,0002$) oraz odpowiednio: 2,0 godziny vs 7,0 godziny w przypadku bólu skóry ($p=0,0039$) i 2,0 godziny vs 4,0 godziny w przypadku bólu brzucha ($p=0,0045$). Zmniejszenie nasilenia objawów ataku w ocenie lekarza w ciągu 4 godzin od zastosowania leczenia również wypadło na korzyść ikatybantu w porównaniu do placebo ($p<0,0001$). Poprawa dotyczyła również terapii obrzęków krtaniowych w zakresie ustąpienia trudności w przełykaniu oraz zmiany głosu w ciągu pierwszych 2-4 godzin i całkowitego ustąpienia w ciągu 12 godzin. Poprawa obrzęków innych niż krtaniowych również była istotnie większa w grupie leczonej ikatybantem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo ($p<0,0001$) w 2 i 4 godzinie oraz ($p=0,0191$) w 12 godzinie od zastosowania leczenia. Skuteczność ikatybantu była istotnie statystycznie większa w porównaniu do placebo niezależnie od nasilenia i częstości ataków obrzęku.</p>	<p>obydwa badania kliniczne [5]-[10] i [11]-[13], zawarte w analizach zbiorczych [56]-[60], które porównywały ikatybant z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w populacji osób z dziedzicznym obrzękiem naczyńioruchowym. Nie uwzględniono badania o akronimie FAST-2 [5], ponieważ porównywano w nim ikatybant z kwasem traneksamowym, którego nie uwzględniono w niniejszej analizie jako komparatora (technologię opcjonalną) dla konestatu alfa.</p>
--	--	---	--	---

14.9. Wykresy uzupełniające analizę kliniczną (wykresy dla przeprowadzonych meta-analiz: konestat alfa w dawce 100 j./kg masy ciała vs placebo)

Wykres 1. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie (analiza mITT).

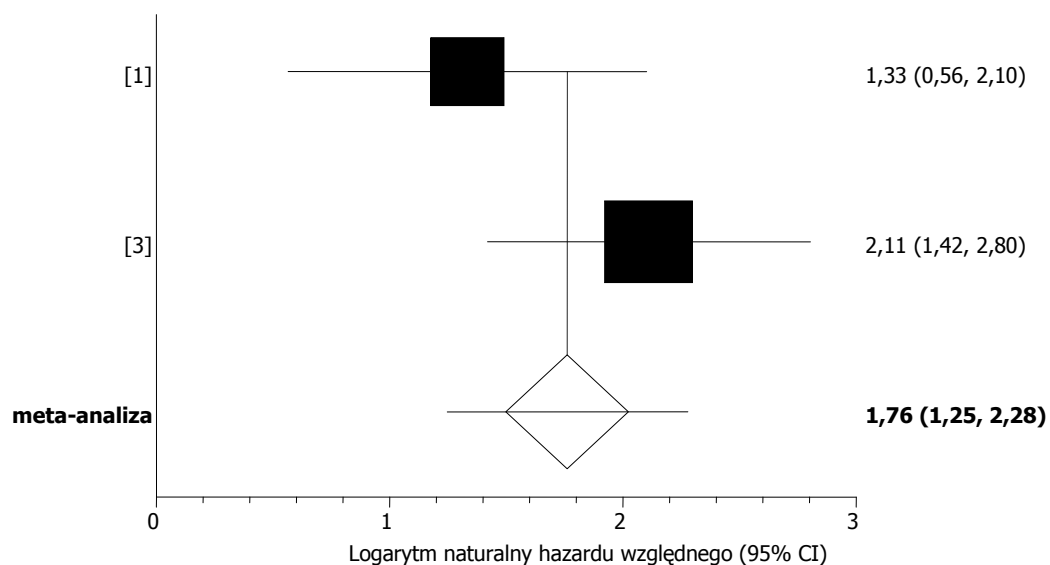


Wykres 2. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ryzyko wystąpienia niepowodzenia leczenia (analiza mITT).



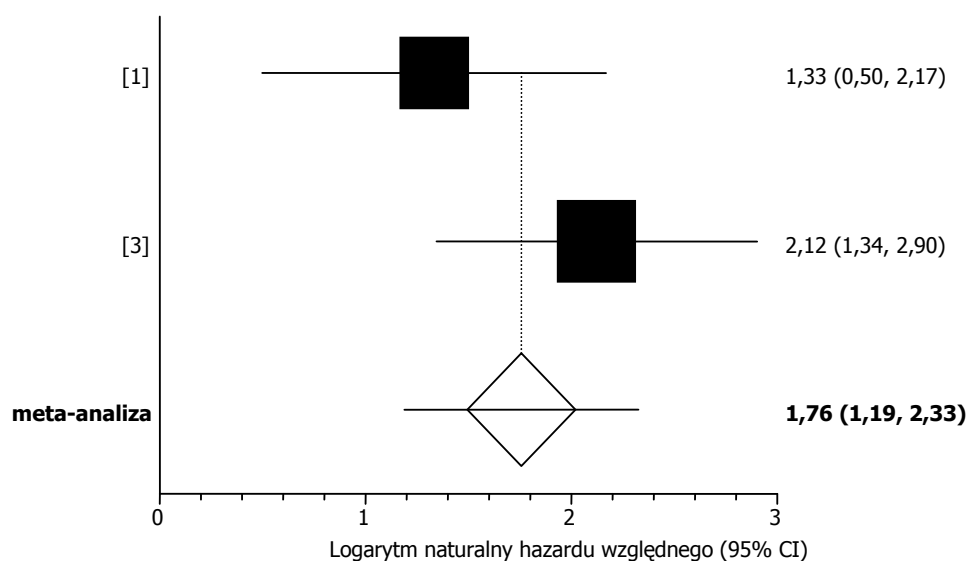
Wykres 3. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – logarytm naturalny hazardu względnego zmian w czasie do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku według pacjenta (analiza mITT).

Logarytm naturalny hazardu względnego zmian w czasie do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku według pacjenta (fixed effects)



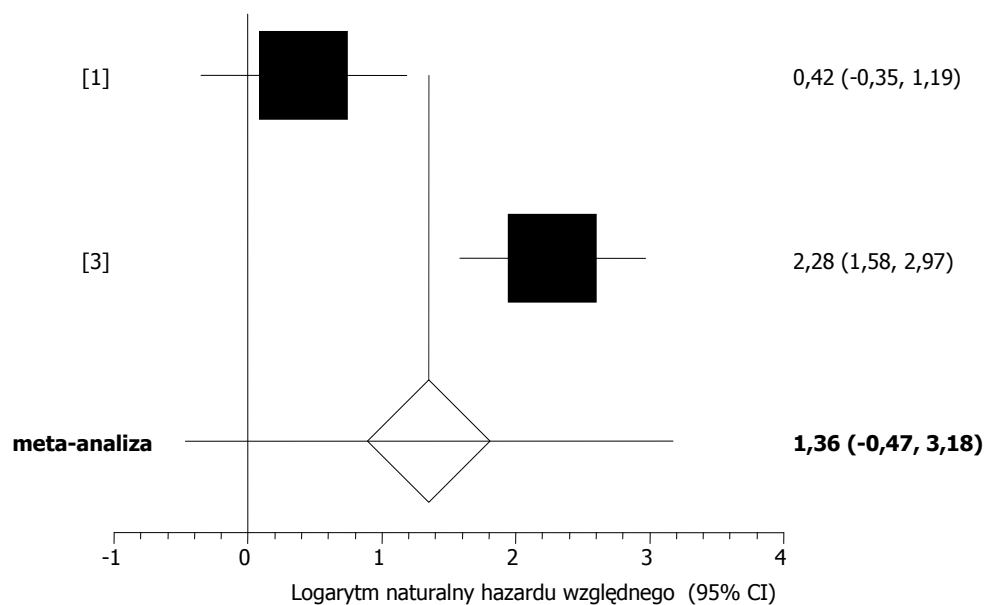
Wykres 4. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – logarytm naturalny hazardu względnego zmian w czasie do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku według pacjenta (analiza PPA).

Logarytm naturalny hazardu względnego zmian w czasie do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku według pacjenta (fixed effects)



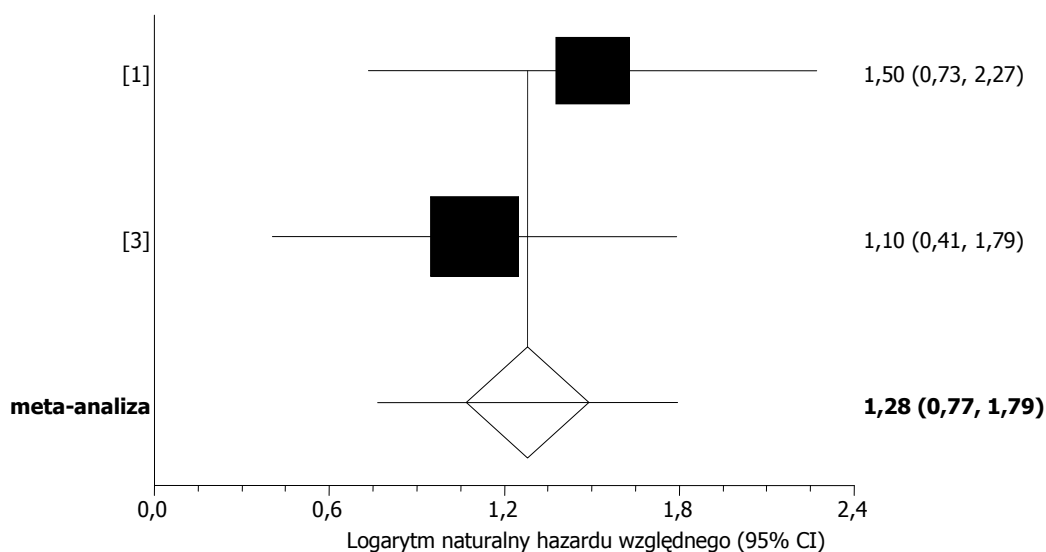
Wykres 5. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – logarytm naturalny hazardu względnego zmian w czasie do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku według badacza (analiza mITT).

Logarytm naturalny hazardu względnego zmian w czasie do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku według pacjenta (random effects)



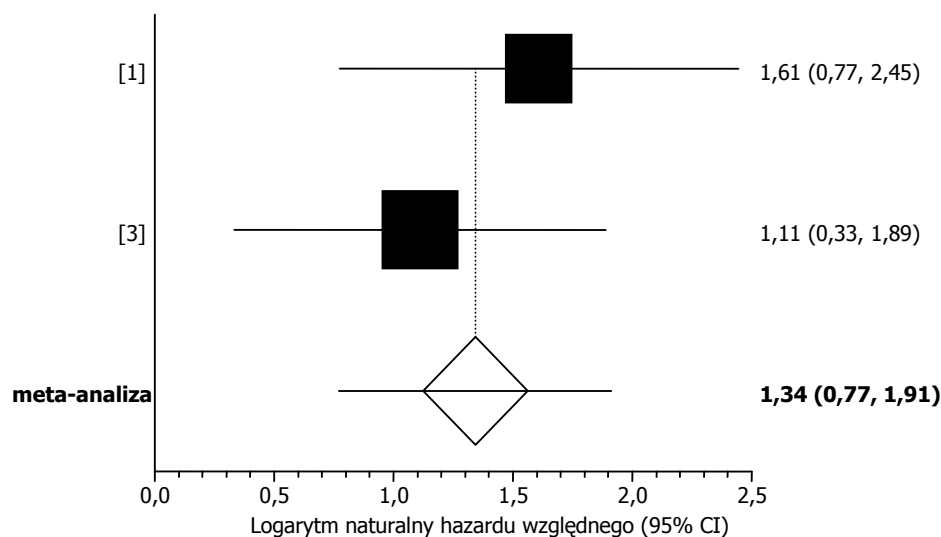
Wykres 6. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – logarytm naturalny hazardu względnego zmian w czasie do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta (analiza mITT).

Logarytm naturalny hazardu względnego zmian w czasie do wystąpienia minimalnych objawów ataku według pacjenta (fixed effects)



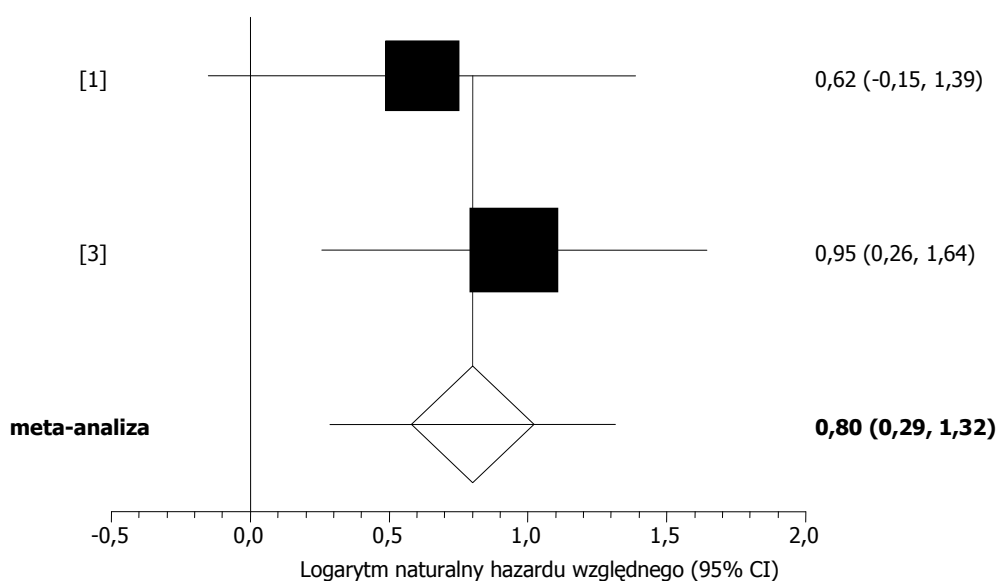
Wykres 7. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – logarytm naturalny hazardu względnego zmian w czasie do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta (analiza PPA).

Logarytm naturalny hazardu względnego zmian w czasie do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku według pacjenta (fixed effects)



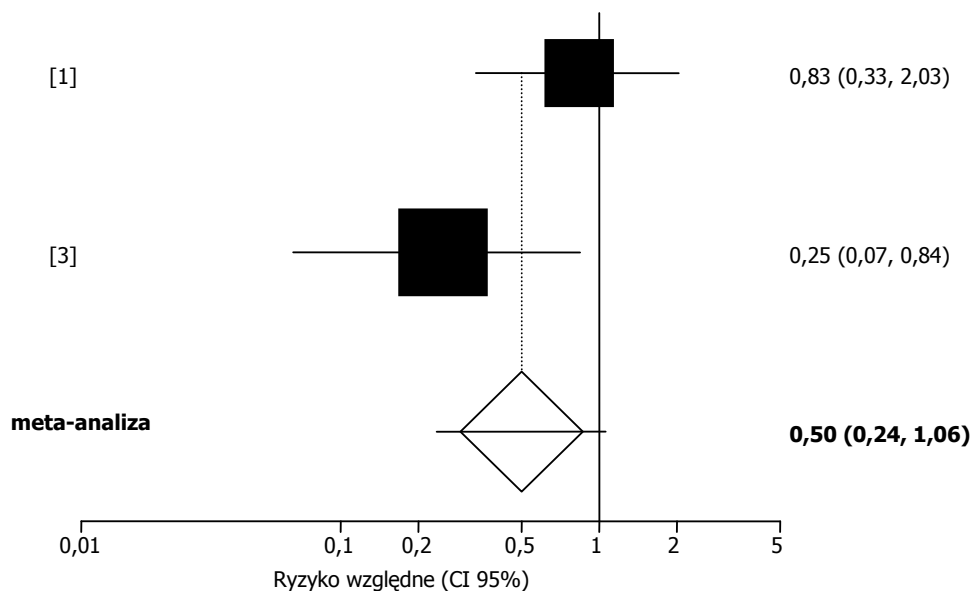
Wykres 8. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – logarytm naturalny hazardu względnego zmian w czasie do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku w ocenie badacza (analiza mITT).

Logarytm naturalny hazardu względnego zmian w czasie do wystąpienia minimalnych objawów ataku według pacjenta (fixed effects)



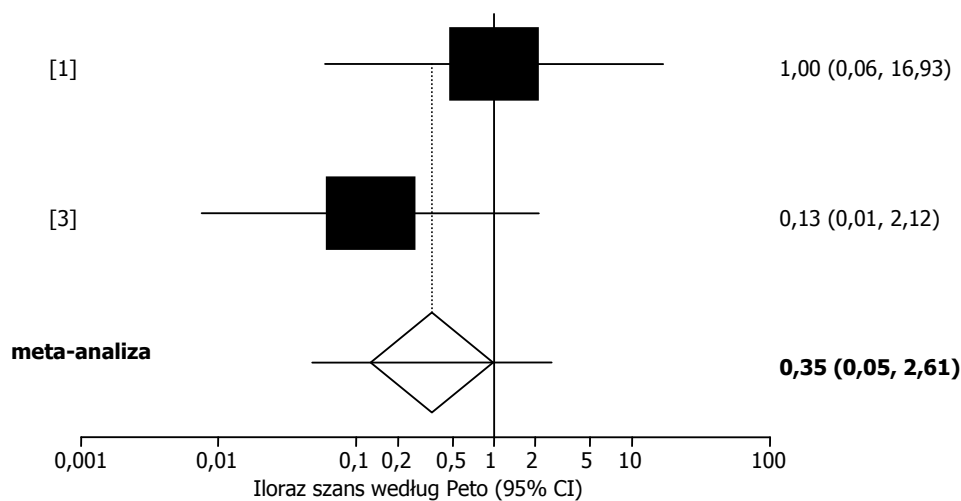
Wykres 9. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ryzyko względne wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego (analiza mITT).

Ryzyko względne wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego (fixed effects)



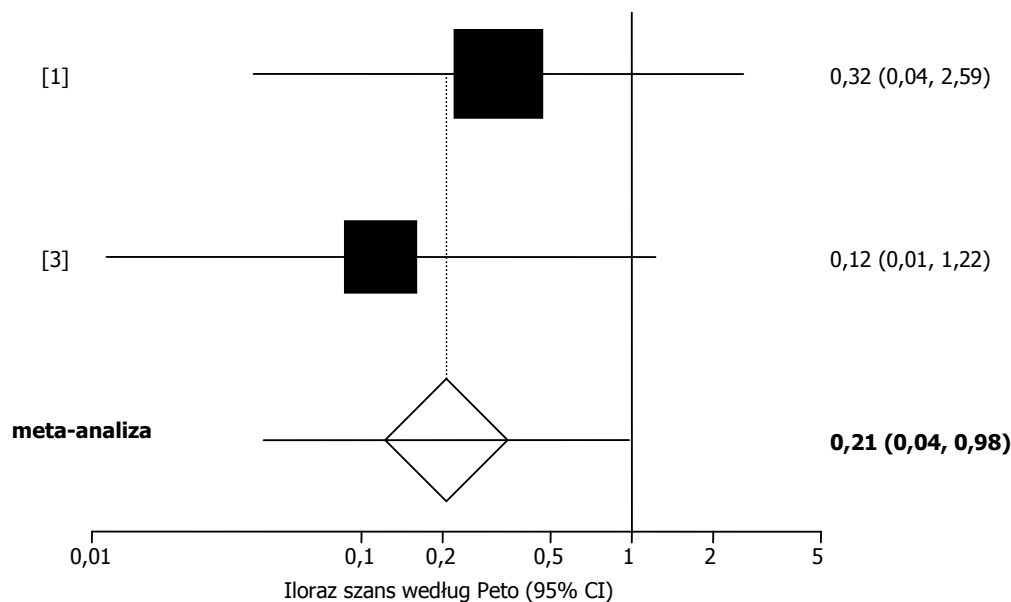
Wykres 10. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (analiza mITT).

Iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem – Peto odds ratio



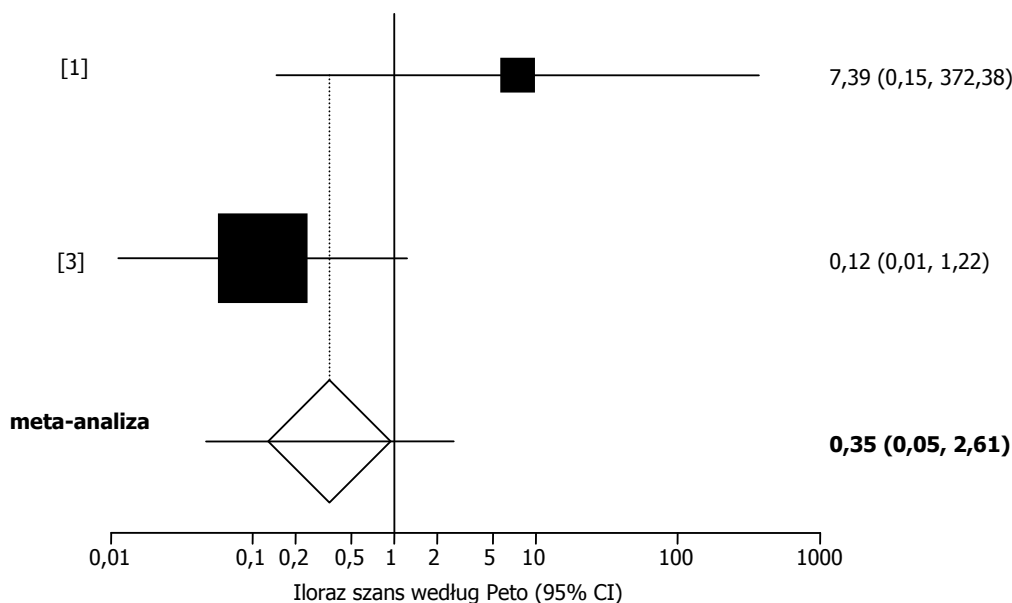
Wykres 11. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ryzyko wystąpienia ostrego działania niepożądanego (analiza mITT).

Iloraz szans wystąpienia ostrych działań niepożądanych – Peto odds ratio

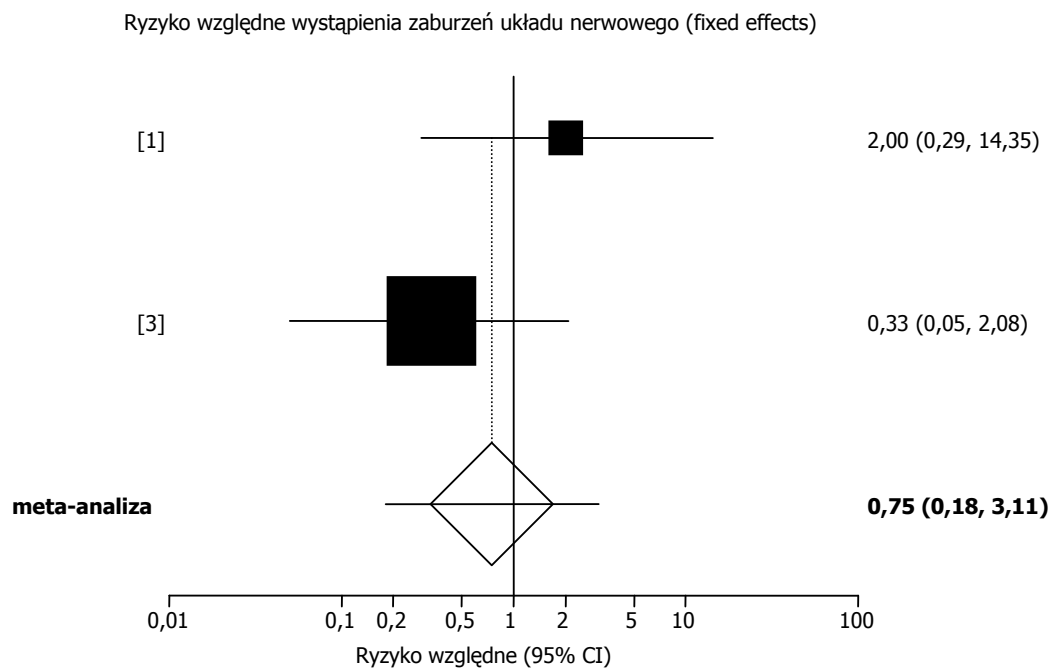


Wykres 12. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ryzyko wystąpienia poważnego działania niepożądanego (analiza mITT).

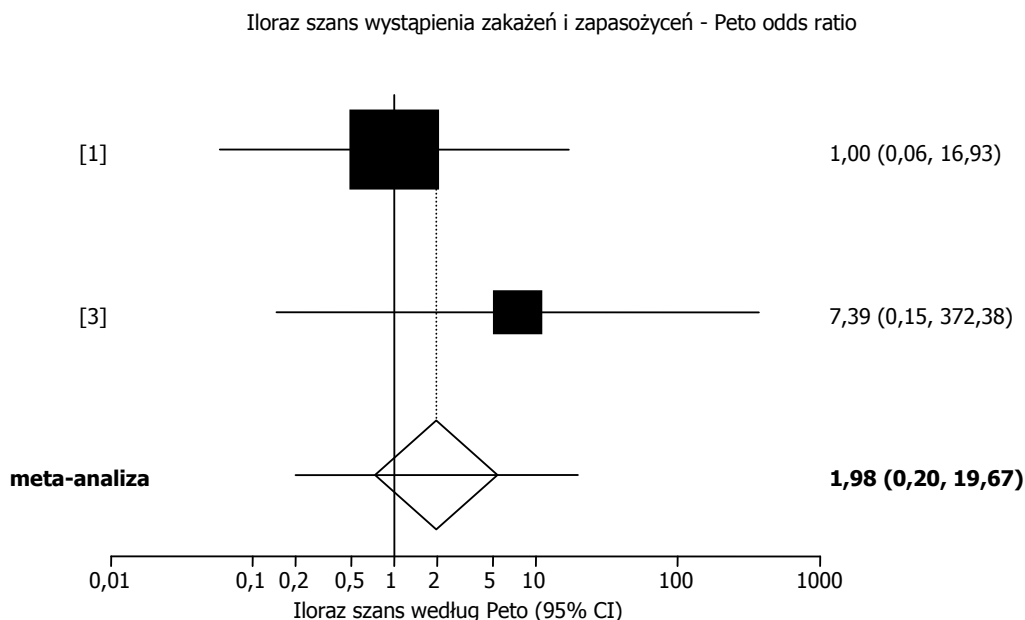
Iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych – Peto odds ratio



Wykres 13. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ryzyko względne wystąpienia zaburzeń układu nerwowego (analiza mITT).

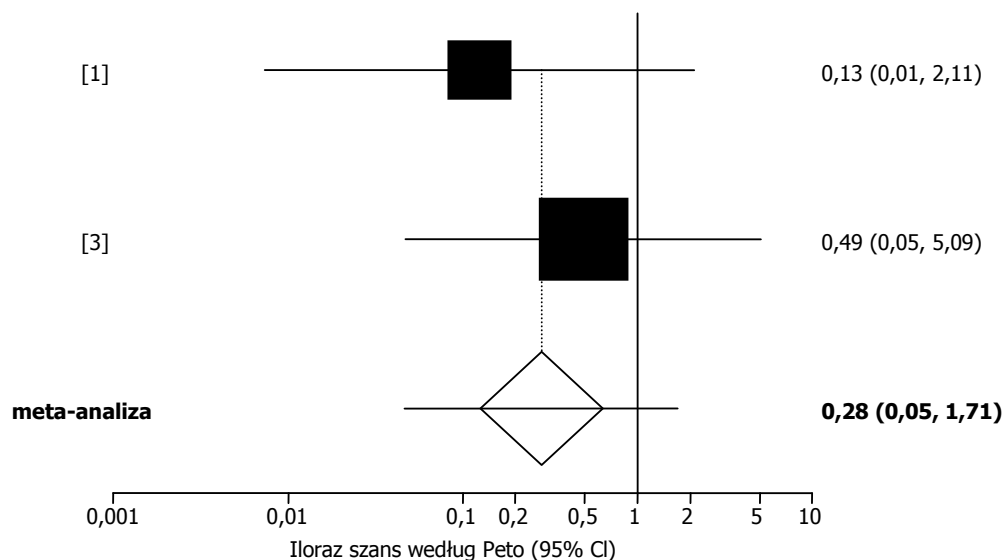


Wykres 14. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ryzyko wystąpienia zakażeń i zapasożyceń (analiza mITT).



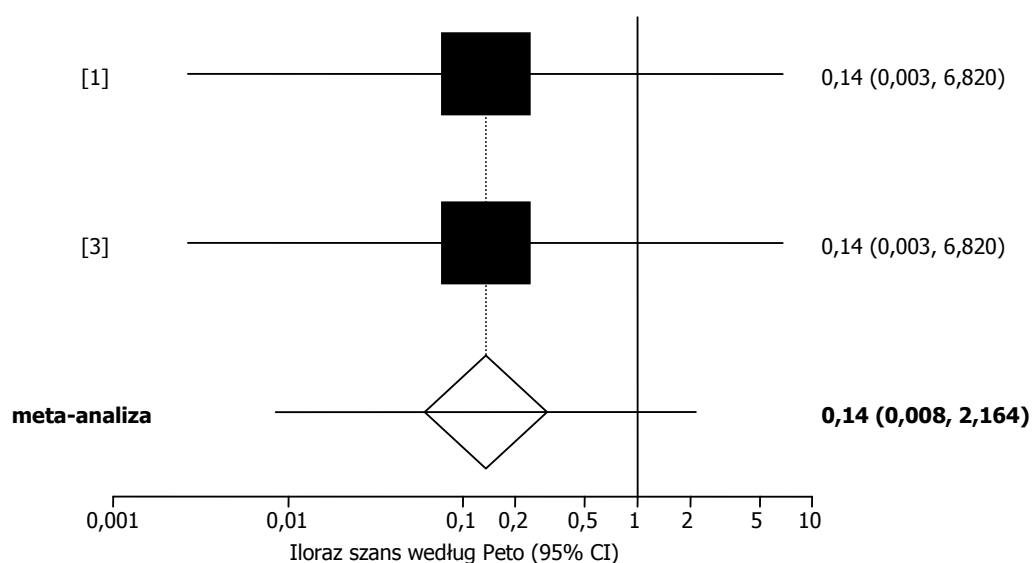
Wykres 15. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ryzyko wystąpienia zaburzeń ogólnych i w miejscu podania (analiza mITT).

Iloraz szans wystąpienia zaburzeń ogólnych i w miejscu podania - Peto odds ratio

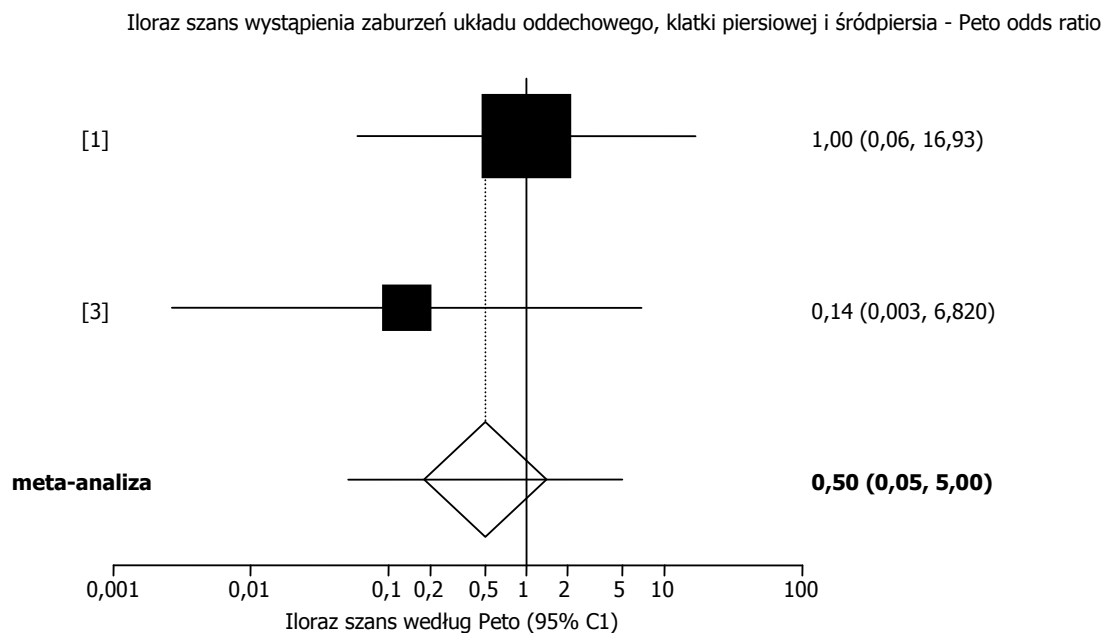


Wykres 16. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ryzyko wystąpienia zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (analiza mITT).

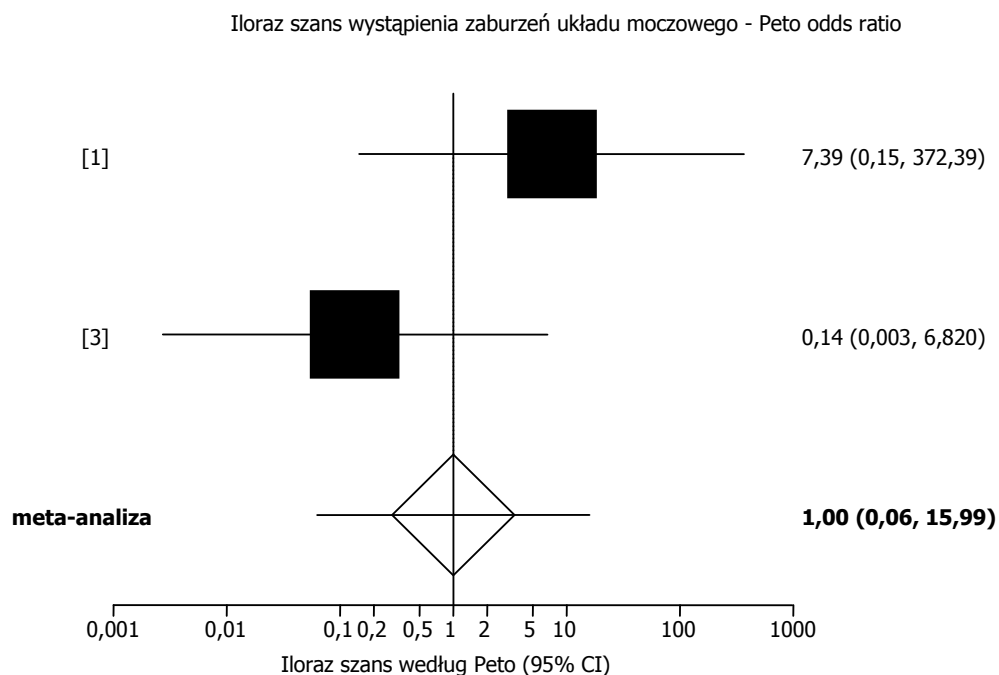
Iloraz szans wystąpienia zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej - Peto odds ratio



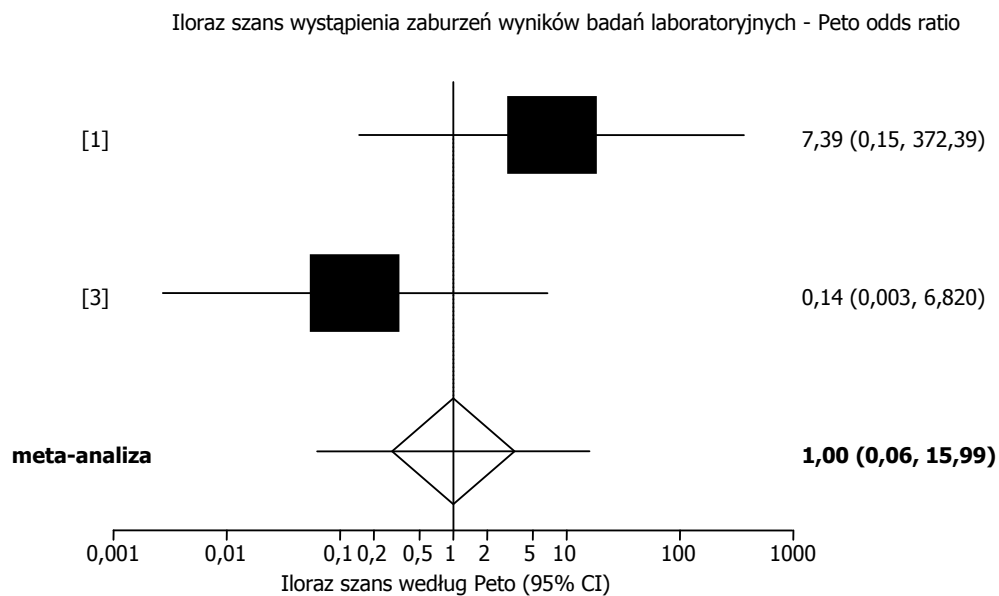
Wykres 17. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ryzyko wystąpienia zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (analiza mITT).



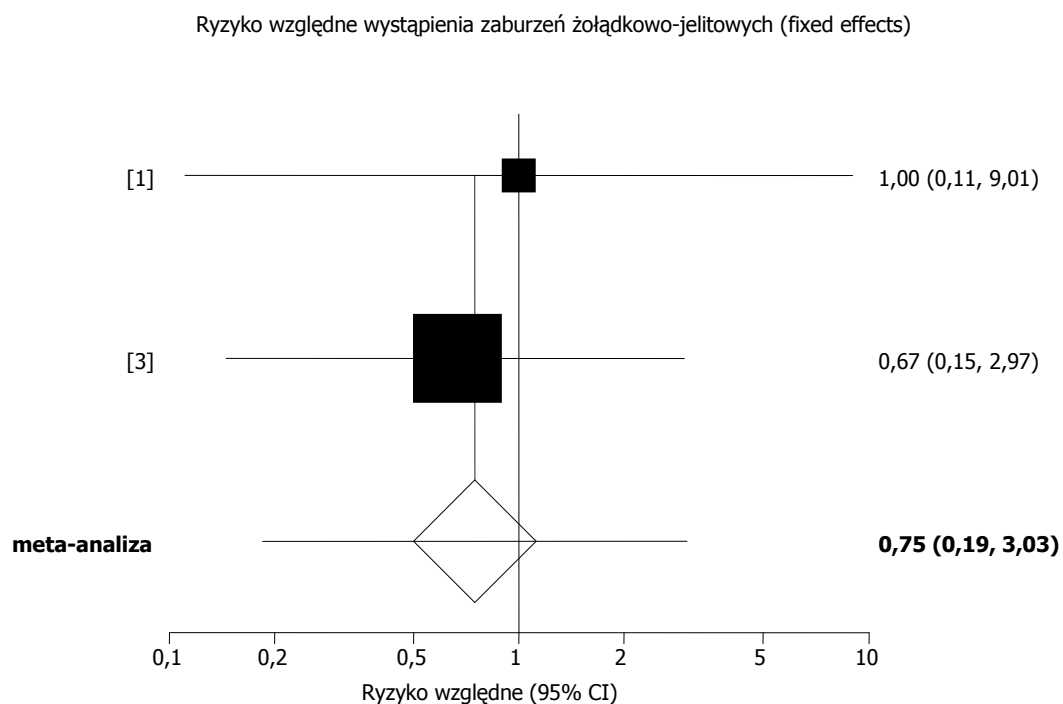
Wykres 18. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ryzyko wystąpienia zaburzeń układu moczowego (analiza mITT).



Wykres 19. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ryzyko wystąpienia zaburzeń wyników badań laboratoryjnych (analiza mITT).



Wykres 20. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania konestatu alfa w dawce 100 j./kg masy ciała względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ryzyko względne wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych (analiza mITT).



14.10. Ocena włączonych badań klinicznych (RCT) w skali Jadad

Tabela 79. Ocena w skali Jadad dla badań: [1]-[2], [3]-[4], [5]-[10], [11]-[13], [14]-[21], [22]-[23].

Numer badania [referencja]	Badanie o akronimie C1 1205-01 [1]-[2]		Badanie o akronimie C1 1304-01 [3]-[4]		Badanie o akronimie FAST-1 [5]-[10]		Badanie o akronimie FAST-3 [11]-[13]		Badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]-[21]		Badanie Kunschak 1998, Waytes 1996 [22]-[23]	
	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy badanie opisano jako podwójnie zamaskowane?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Tak	+1	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zamaskowania i zastosowanie właściwej metody?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Nie	0	Nie	0	Tak	+1
Czy odjąć 1 punkt za za podany opis randomizacji i niewłaściwą metodę randomizacji?	Tak	-1	Tak	-1	Tak	-1	Tak	-1	Nie	0	Tak	-1
Czy odjąć 1 punkt za za podany opis zamaskowania i niewłaściwą metodę zamaskowania?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI	3		3		3		2		4		3	

14.11. Analiza wyników w skali GRADE

Tabela 80. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie konestatu alfa z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [1]-[2].

Badanie o akronimie C1 1205-01 [1]-[2]	
Rodzaj badania: randomizowane, wieloośrodkowe, z podwójnym zamaskowaniem, typu <i>superiority</i>	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metod: randomizacja blokowa, małe grupy, subiektywne pomiary, porównanie z placebo.	
Komentarz: randomizacja blokowa bez stratyfikacji z zastosowaniem interaktywnego systemu głosowego, mała liczebność grup nieprzekraczająca 20 osób, subiektywne pomiary skuteczności leczenia (w oparciu o skalę).	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr \pm SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Odpowiedź na leczenie (analiza mITT)	Dawka 50 j./kg; RB=1,58 [1,04; 2,72], p=0,039 Dawka 100 j./kg; RB=1,59 [1,06; 2,73], p=0,039
Niepowodzenie leczenia (analiza mITT)	Dawka 50 j./kg; Peto OR=0,10 [0,01; 0,68], p=0,039 Dawka 100 j./kg; Peto OR=0,09 [0,01; 0,63], p=0,039
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku (ocena pacjenta; analiza mITT)	Dawka 50 j./kg; lnHR=0,75 [-0,03; 1,53], p<0,001 Dawka 100 j./kg; lnHR=1,33 [0,56; 2,10], p=0,001
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku (ocena pacjenta; analiza PPA)	Dawka 50 j./kg; lnHR=0,77 [-0,15; 1,68], p=0,004 Dawka 100 j./kg; lnHR=1,33 [0,50; 2,17], p=0,005
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku (ocena badacza; analiza mITT)	Dawka 50 j./kg; lnHR=0,15 [-0,63; 0,93], p=0,223 Dawka 100 j./kg; lnHR=0,42 [-0,35; 1,19], p=0,027
Czas do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku (ocena pacjenta; analiza mITT)	Dawka 50 j./kg; lnHR=1,50 [0,73; 2,27], p<0,001 Dawka 100 j./kg; lnHR=1,50 [0,74; 2,26], p=0,04
Czas do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku (ocena pacjenta; analiza PPA)	Dawka 50 j./kg; lnHR=1,61 [0,70; 2,52], p<0,001 Dawka 100 j./kg; lnHR=1,61 [0,77; 2,45], p=0,006
Czas do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku (ocena badacza; analiza mITT)	Dawka 50 j./kg; lnHR=0,69 [-0,09; 1,47], p=0,243 Dawka 100 j./kg; lnHR=0,62 [-0,15; 1,39], p=0,747
Profil bezpieczeństwa (analiza mITT)	
Co najmniej 1 działanie niepożądane	Dawka 50 j./kg; RR=0,72 [0,26; 1,86], p=0,52 Dawka 100 j./kg; RR=0,83 [0,33; 2,03], p=0,70

Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	Dawka 50 j./kg; Peto OR=0,15 [0,003; 7,39], p=0,34 Dawka 100 j./kg; RR=1,00 [0,11; 9,01], p>0,99
Ostre działania niepożądane	Dawka 50 j./kg; RR=0,72 [0,16; 3,11], p=0,70 Dawka 100 j./kg; RR=0,33 [0,05; 2,03], p=0,29
Poważne działania niepożądane	Dawka 50 j./kg - brak Dawka 100 j./kg; Peto OR=7,39 [0,15; 372,39], p=0,32

Tabela 81. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie konestatu alfa z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [3]-[4].

Badanie o akronimie C1 1304-01 [3]-[4]	
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, z podwójnym zamaskowaniem, typu <i>superiority</i>	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: randomizacja blokowa, małe grupy, subiektywne pomiary, porównanie z placebo.	
Komentarz: randomizacja blokowa bez stratyfikacji z zastosowaniem interaktywnego systemu głosowego, mała liczebność grup nieprzekraczająca 20 osób, subiektywne pomiary skuteczności leczenia (w oparciu o skale).	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Odpowiedź na leczenie (analiza mITT)	Dawka 100 j./kg; RB=3,00 [1,63; 6,67], p<0,001
Niepowodzenie leczenia (analiza mITT)	Dawka 100 j./kg; RR=0,25 [0,09; 0,63], p=0,004
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku (ocena pacjenta; analiza mITT)	Dawka 100 j./kg; lnHR=2,11 [1,42; 2,80], p=0,003
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku (ocena pacjenta; analiza PPA)	Dawka 100 j./kg; lnHR=2,12 [1,34; 2,90], p<0,001
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku (ocena badacza; analiza mITT)	Dawka 100 j./kg; lnHR=2,28 [1,58; 2,97], p=0,025
Czas do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku (ocena pacjenta; analiza mITT)	Dawka 100 j./kg; lnHR=1,10 [0,41; 1,79], p=0,005
Czas do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku (ocena pacjenta; analiza PPA)	Dawka 100 j./kg; lnHR=1,11 [0,33; 1,89], p=0,006
Czas do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku (ocena badacza; analiza mITT)	Dawka 100 j./kg; lnHR=0,95 [0,26; 1,64], p=0,06

Profil bezpieczeństwa (analiza mITT)	
Co najmniej 1 działanie niepożądane	Dawka 100 j./kg RR=0,25 [0,07; 0,84], p=0,02
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	Dawka 100 j./kg Peto OR=0,13 [0,01; 2,12], p=0,15
Ostre działania niepożądane	Dawka 100 j./kg Peto OR=0,12 [0,01; 1,22], p=0,07
Poważne działania niepożądane	Dawka 100 j./kg Peto OR=0,12 [0,01; 1,22], p=0,07

Podsumowanie

Autorzy opracowania **określili jakość wyników zawartych w badaniach klinicznych o akronimach: C1 1205-01 [1]-[2] i C1 1304-01 [3]-[4]**, w których bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa konestatu alfa względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym, **jako wysoką. Metody przeprowadzenia badań zostały również ocenione wysoko**, ze względu na randomizację pacjentów (mimo że zastosowano metodę ograniczoną – randomizację blokową), podwójne zamaskowanie badań (z prawidłową metodą zamaskowania), które wykonano w wielu ośrodkach klinicznych, w przypadku jednej z analizowanych dawek konestatu alfa (100 j./kg masy ciała) możliwe było przeprowadzenie meta-analizy, co zwiększyło wiarygodność uzyskanych wyników poprzez zwiększenie liczebności grup pacjentów. Ograniczeniami metodyki badań były niewielkie liczebne grupy i subiektywne metody pomiaru skuteczności leczenia (za pomocą skal). Należy jednak podkreślić, że dziedziczny obrzęk naczynioruchowy należy do chorób rzadkich, z tego względu trudno było uniknąć powyższych ograniczeń związanych z metodyką badań, wpływających na jakość uzyskanych wyników. Ze względu na przeprowadzenie badań w wielu ośrodkach klinicznych, zastosowanie randomizacji i podwójnego zamaskowania, **poziom dowodów klinicznych został oceniony najwyżej - klasa A poziomu dowodów w trójstopniowej skali A-C.**

Ze względu na znaczną heterogenność badań (dotyczącą różnych lub odmiennie definiowanych punktów końcowych, różnych okresów obserwacji, heterogennej populacji pod względem wieku, zaawansowania choroby, umiejscowienia ataków obrzęku) nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy konestatem alfa i wybranymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi ikatybantem i koncentratem inhibitora C1 esterazy) przez wspólny komparator – placebo.

14.12. Tabele pomocnicze

Tabela 82. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	I A	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	I B	Systematyczny przegląd literatury bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest.
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*. ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 83. Opis arkusza skali Jadad.

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (zawiera słowa takie jak <i>randomly</i> , <i>random</i> , <i>randomisation</i>)?	+1 punkt
Czy podano opis randomizacji i metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1 punkt
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1 punkt
Czy podano opis sposobu zaślepienie próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1 punkt
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1 punkt
Ocena maksymalna	5 punktów

Tabela 84. Opis skali GRADE.

Typ badania	Jakość dowodów naukowych			
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne	wysoka			
Badania obserwacyjne	średnia			
Inne typy badań	niska			
Zmniejsz punktację w przypadku, gdy:		Zwiększ punktację w przypadku, gdy:		
Ograniczenia w metodyce badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związku/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
	istotna heterogenność	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu bezpośrednie dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	+2
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1		
	duża	-2		
Rozrzuczone wyniki	-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	+1	
Wysokie ryzyko błędu reporting	-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1	

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®). Przegląd systematyczny badań.



Tabela 85. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z randomizowanych, wielośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
B	Dane z randomizowanych badań jednośrodkowych lub badań nierandomizowanych
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 86. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
Wysoka	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
Średnia	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
Niska	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

* na podstawie Guyatt GH et al. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Tabela 87. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Szczegóły badania		
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania według <i>Jadad</i> :		
Czy praca opisywana jest jako randomizowana? Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą? Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania? Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa? Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa? Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa? Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepa próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u> <u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja (technologia wnioskowana)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

Informacje o Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi),
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.