

Beriner[®]

(ludzki inhibitor C1-esterazy)

w leczeniu wrodzonego obrzku naczynioruchowego

Analiza kliniczna

Wersja 1.0

Kraków 2013

Wykonawca:

[Redacted text block]

Autorzy:

[Redacted text block]

Konflikt interesów:

[Redacted text block]

Wersja 1.0 –

[Redacted text block]

Spis treści

Streszczenie	2
Wykaz skrótów	2
1 Analiza kliniczna	2
1.1 Cel opracowania	2
1.2 Metodyka	2
1.2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych.....	2
1.2.2 Ocena bezpieczeństwa	2
1.2.3 Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	2
1.2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych.....	2
1.2.5 Analiza statystyczna.....	2
1.3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	2
1.4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	2
1.4.1 Aktualizacja wyszukiwania	2
1.5 Ludzki inhibitor C1-esterazy (C1-INH) vs placebo – badania z randomizacją.....	2
1.5.1 Opis metodyki włączonych badań.....	2
1.5.2 Charakterystyka włączonej populacji	2
1.5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji. 2	
1.5.4 Skuteczność kliniczna	2
1.5.5 Skuteczność kliniczna w dodatkowej fazie badania IMPACT1 (badanie IMPACT2)	2
1.5.6 Bezpieczeństwo	2
1.5.7 Bezpieczeństwo w dodatkowej fazie badania (IMPACT2).....	2
1.6 Badania obserwacyjne z grupą kontrolną	2
1.6.1 Opis metodyki włączonych badań.....	2
1.6.2 Charakterystyka włączonej populacji	2
1.6.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji. 2	
1.6.4 Skuteczność kliniczna	2
1.6.5 Bezpieczeństwo	2
1.7 Badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej	2
1.7.1 Charakterystyka metodyki włączonych badań.....	2
1.7.2 Charakterystyka włączonej populacji	2
1.7.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji...	2

1.7.4	Skuteczność kliniczna	2
1.7.5	Dodatkowa ocena skuteczności klinicznej C1-INH w populacji dzieci z HAE.....	2
1.7.6	Dodatkowa ocena skuteczności klinicznej C1-INH w populacji kobiet w ciąży i karmiących piersią, z HAE.....	2
1.7.7	Ocena bezpieczeństwa	2
1.8	Badania oceniające krótkoterminową terapię profilaktyczną C1-INH (zapobieganie przedzabiegowe)	2
1.8.1	Opis metodyki włączonych badań.....	2
1.8.2	Charakterystyka włączonej populacji	2
1.8.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji... ..	2
1.8.4	Skuteczność kliniczna	2
1.8.5	Bezpieczeństwo	2
1.9	Ludzki inhibitor C1-esterazy (C1-INH) vs konestat alfa (rhC1-INH) – porównanie pośrednie... ..	2
1.9.1	Porównanie metodyki, populacji oraz interwencji w analizowanych badaniach.....	2
1.9.2	Zakres analiz	2
1.9.3	Ocena skuteczności	2
1.9.4	Ocena bezpieczeństwa	2
1.10	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	2
1.11	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji UPR, EMA oraz FDA.....	2
1.12	Badania w toku.....	2
1.13	Wyniki.....	2
1.14	Dyskusja.....	2
1.15	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	2
1.16	Wnioski końcowe	2
2	Piśmiennictwo	2
3	Załączniki	2
3.1	Konestat alfa (rhC1-INH) vs placebo – badania z randomizacją.....	2
3.1.1	Opis metodyki włączonych badań.....	2
3.1.2	Charakterystyka włączonej populacji	2
3.1.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji... ..	2
3.1.4	Skuteczność kliniczna	2

3.1.5	Bezpieczeństwo	2
3.2	Opis skal wykorzystanych w raporcie	2
3.2.1	Skala Jadad	2
3.2.2	Skala NOS (<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>)	2
3.2.3	Skala NICE	2
3.2.4	SF-36 i SF-12	2
3.2.5	VAS	2
3.2.6	DLQI (<i>Dermatology Life Quality Index</i>)	2
3.3	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	2
3.4	Przeglądy systematyczne uwzględnione w raporcie	2
3.5	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczenia (główne wyszukiwanie)	2
3.6	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów (główne wyszukiwanie)	2
3.7	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	2
3.8	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczenia (aktualizacja wyszukiwania)	2
3.9	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu	2
3.9.1	Badania RCT	2
3.9.2	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną	2
3.9.3	Badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej	2
3.9.4	Badania oceniające przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym (krótkoterminowa terapia profilaktyczna C1-INH)	2
3.10	Wkład autorów w opracowanie raportu	2
3.11	Spis tabel	2
3.12	Spis wykresów	2

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wykaz skrótów

AAE	obrzęk nabyty (z ang. <i>Acquired Angioedema</i>)
AEs	działania niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
anty-HBc	przeciwciała przeciwko antygenowi rdzeniowemu „c” wirusowego zapalenia wątroby typu B
anty-HBs	przeciwciała przeciwko powierzchniowemu antygenowi wirusowego zapalenia wątroby typu B
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	analiza problemu decyzyjnego
AST	aminotransferaza asparaginianowa
bd.	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i>)
C1 INH	ludzki osoczopochodny inhibitor C1-esterazy, koncentrat C1-INH
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
DLQI	(z ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>)
EBM	medycyna oparta o dowody naukowe (z ang. <i>evidence-based medicine</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GGT	gamma-glutamylotransferaza
HAE	wrodzony obrzęk naczynioruchowy, obrzęk angioneurotyczny, obrzęk Quinckego (z ang. <i>Hereditary AngioEdema</i>)
HAV	wirus zapalenia wątroby typu A (z ang. <i>Hepatitis A Virus</i>)
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HGV	wirus zapalenia wątroby typu G (z ang. <i>Hepatitis G Virus</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality Of Life</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IAHAE	<i>Italian Association of Patients with Hereditary Angioedema</i>
IQR	odstęp międzykwartylowy (z ang. <i>Interquartile Range</i>)
IRT	samodzielna infuzja C1-INH w momencie wystąpienia wczesnych objawów napadu HAE, przed wystąpieniem obrzęku (z ang. <i>Individual Replacement Therapy</i>)
IS	istotne statystycznie
ITT	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
mc.	masa ciała

MCS	wymiar psychiczny jakości życia (z ang. <i>Mental Component Scale</i>)
MD	średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	zmodyfikowana analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem, dotyczy chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (z ang. <i>modified Intention To Treat</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNH	Liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
NS	nieistotne statystycznie
OLE	dotatkowa faza otwarta (z ang. <i>open-label extension</i>)
ON	samodzielna infuzja C1-INH po wystąpieniu obrzęku lub innych typowych objawów napadu HAE, po wcześniejszej konsultacji z lekarzem (z ang. <i>On-Demand Therapy</i>)
OR	iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
PCS	wymiar fizyczny jakości życia (z ang. <i>Physical Component Scale</i>)
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
QoL	jakość życia (z ang. <i>Quality Of Life</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-Analyses</i>
RB	korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
rhC1-INH	ludzki rekombinowany inhibitor C1-esterazy, konestat alfa
RR	ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
SAEs	poważne działania niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SF-12	<i>The 12-Item Short Form Survey</i>
SF-36	<i>The 36-Item Short Form Survey</i>
T	punkt czasowy (z ang. <i>Timepoint</i>)
TEAEs	działania niepożądane występujące podczas leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TRAEs	działania niepożądane związane ze stosowanym leczeniem (z ang. <i>Treatment Related Adverse Events</i>)
UJ CM	Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
VAS	wizualna skala analogowa, służąca do oceny intensywności ataku obrzęku (w odczuciu pacjenta) (z ang. <i>Visual Analog Scale</i>)
WMD	średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)

Analiza kliniczna

Rozdział

I

1.1 Cel opracowania

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ludzkiego inhibitora C1-esterazy (Berinert®) [REDACTED]

W rozporządzeniu Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. (WE) nr 141/2000 (WE nr 141/2000) zdefiniowano pojęcie choroby rzadkiej, tj. występującej z częstością poniżej 5 przypadków na 10 tysięcy mieszkańców. W Polsce obowiązuje analogiczna definicja, zawarta w załączniku nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (NFZ 10/05/2012). Wrodzony obrzęk naczynioruchowy, z uwagi na częstość występowania spełnia kryteria choroby rzadkiej, został zarejestrowany w ramach Orphanet pod numerami rejestracyjnymi ORPHA100050 (typ I), ORPHA100051 (typ II) oraz ORPHA100054 (typ III).

Jednocześnie Berinert zarejestrowany został 16 października 1992 roku przez amerykańską FDA jako lek sierocy ze wskazaniem do stosowania profilaktyki i/lub leczenia ostrych ataków wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (FDA 2013).

1.2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010), a także Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono nie tylko w poszczególnych rozdziałach, ale i w załączniku w postaci sumarycznej.

1.2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

1.2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov; Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research*).

Przeszukiwano także doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych (data ostatniego dostępu do 25 września 2013 r.):

- *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Annual Meeting* – 2009-2013;
- *Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology* – 2009-2013;
- *World Allergy Organization International Scientific Congress* – 2010 i 2012;
- *European Academy of Allergy and Clinical Immunology-World Allergy Organization Congress* – 2013;
- *World Allergy Congress* – 2011;
- *Eastern Allergy Conference (research abstracts)* – 2009-2011.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[Redacted text]

1.2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

Nr	Kwerendy
1	human[tiab]
2	plasma-derived[all]
3	concentrate[all]
4	recombinant[all]
5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)
6	"c1 inhibitor"[all]
7	C1 esterase inhibitor[all]
8	"C1-INH"[tw]
9	C1INH[tw]
10	(#6 OR #7 OR #8 OR #9)

Nr	Kwerendy
11	Hereditary Angioedema[all]
12	hereditary angioneurotic edema[all]
13	(#11 OR #12)
14	(#5 AND #10 AND #13)
15	rhC1INH[tw]
16	ruconest[tw]
17	conestat[tw]
18	rhucin[tw]
19	pdC1INH[tw]
20	berinert[tw]
21	cinryze[tw]
22	cetor[tw]
23	(#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 #21 OR #22)
24	(#14 OR #23)

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

Nr	Kwerendy
1	human:ab,ti AND [embase]/lim
2	'plasma derived' AND [embase]/lim
3	concentrate AND [embase]/lim
4	recombinant AND [embase]/lim
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	'c1 inhibitor'/exp OR 'c1 inhibitor' AND [embase]/lim
7	'c1 esterase inhibitor'/exp OR 'c1 esterase inhibitor' AND [embase]/lim
8	'c1-inh':de,ab,ti AND [embase]/lim
9	c1inh:de,ab,ti AND [embase]/lim
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9
11	'hereditary angioedema'/exp OR 'hereditary angioedema' AND [embase]/lim
12	'hereditary angioneurotic edema'/exp OR 'hereditary angioneurotic edema' AND [embase]/lim

Nr	Kwerendy
13	#11 OR #12
14	#5 AND #10 AND #13
15	'rhc1inh':de,ab,ti AND [embase]/lim
16	ruconest:de,ab,ti AND [embase]/lim
17	conestat:de,ab,ti AND [embase]/lim
18	rhucin:de,ab,ti AND [embase]/lim
19	pdc1inh:de,ab,ti AND [embase]/lim
20	berinert:de,ab,ti AND [embase]/lim
21	cinryze:de,ab,ti AND [embase]/lim
22	cetor:de,ab,ti AND [embase]/lim
23	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
24	#14 OR #23

Tabela 3. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	human in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
2	"plasma-derived" in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
3	concentrate in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
4	recombinant in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
5	#1 or #2 or #3 or #4 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
6	C1 inhibitor in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
7	C1 esterase inhibitor in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
8	"C1-INH" in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
9	C1INH in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
10	#6 or #7 or #8 or #9 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
11	hereditary angioedema in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)

Nr	Kwerendy
12	hereditary angioneurotic edema in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
13	#11 or #12 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
14	#5 and #10 and #13 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
15	rhC1INH in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
16	ruconest in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
17	conestat in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
18	rhucin in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
19	pdC1INH in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
20	beriner in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
21	cinryze in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
22	cetor in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
23	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 #21 or #22 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
24	#14 or #23 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: główne wyszukiwanie do 22 maja 2013 r.; aktualizacja do 25 września 2013 r.

1.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

•	
•	

- [Redacted text]

- [Redacted text]

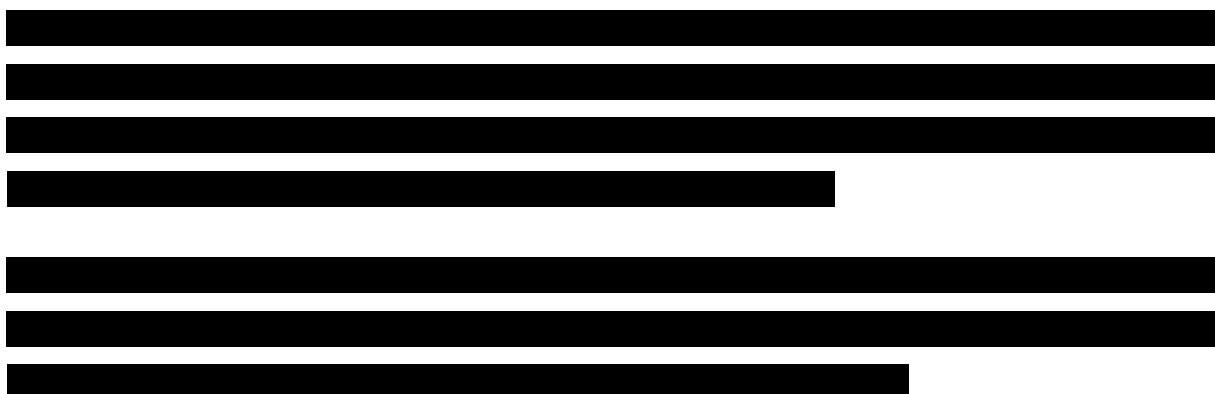
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



1.2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

- *Cochrane Library*,
 - *The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)*,
 - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)*,
 - *Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)*;
- *The Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
 - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*,
 - *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*,
 - *Health Technology Assessment (HTA) Database*,
 - *Ongoing Reviews Database*;
- *Embase*;
- *MEDLINE* przez *Pubmed*.

1.2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Główna strategia wyszukiwania oraz aktualizacja ze względu na brak ograniczeń w odniesieniu do rodzaju badania objęła również opracowania wtórne – przeglądy systematyczne i metaanalizy.

1.2.1.6 Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa leku Berinert (ludzki inhibitor C1-esterazy), pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Włączano opracowania opublikowane w okresie ostatnich 10 lat (od 2003 roku), w związku

z koniecznością selekcji najbardziej aktualnych danych, opublikowane w języku polskim lub angielskim. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Moher 1999).

1.2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketinowych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

1.2.3 Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy [REDACTED] za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.). Wyniki prezentowano zgodnie z zaleceniami GRADE (GRADE 2008).

1.2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy, wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (Jadad 1996). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (NICE 2012), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (Wells 2012). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTM (AOTM 2010).

1.2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie, także parametry bezwzględne: NNT/NNH. W przypadku punktów końcowych typu czas do zdarzenia posługiwano się wartością

hazardu względnego (HR). Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich wartości końcowych lub, gdy było to możliwe, jako średnie różnice zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku agregacji wyników kilku badań obliczano średnią ważoną różnicę (WMD). Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki (oceny badań), zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych, z użyciem testu dokładnego. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach. Wyniki, gdy było możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2011). Wszystkie obliczenia oraz wykresy leśne metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego *StatsDirect Statistical Software v. 2.7.9* (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK).

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

Gdy było to możliwe, przeprowadzano najbardziej wiarygodną ocenę na podstawie badań *head-to-head*. W przypadku braku takiej możliwości wykonywano porównanie pośrednie przez pojedynczy wspólny komparator rozwiniętą metodą Buchera (Bucher 1997, Edwards 2009). Metoda Buchera umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego leków A i B poprzez wspólny komparator C, jeśli istnieją badania bezpośrednio porównujące strategie A z C oraz B z C. Przykładowo, jeśli hazard względny dla porównania A vs C wynosi $HR_{A\ vs\ C}$, a dla porównania B vs C wynosi $HR_{B\ vs\ C}$, wówczas hazard względy obliczony pośrednią metodą Buchera jest równy $HR_{A\ vs\ C}/HR_{B\ vs\ C}$. Błąd standardowy, i w dalszej kolejności przedziały ufności, obliczane są przy założeniu niezależności hazardów względnych $HR_{A\ vs\ C}$ i $HR_{B\ vs\ C}$ (Bucher 1997, Edwards 2009). Ocena taka charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością i może być stosowana w przypadku, jeżeli charakterystyka poszczególnych prób klinicznych jest podobna oraz oczekuje się, że oceniany efekt terapeutyczny jest podobny wśród populacji poszczególnych badań (Glenny 2005, Gartlehner 2008). Ze względu na poprawkę stosowaną przez program statystyczny przy obliczaniu przedziałów ufności OR i RR dla pojedynczego badania, w porównaniu pośrednim uwzględniano surowe wartości przedziałów ufności obliczone klasyczną metodą.

1.3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

[Redacted text block]

Odnaleziono 5 przeglądów systematycznych szczegółowo opisujących efektywność ocenianej interwencji: przeglądy *De Serres 2003* i *Keating 2009* skupiały się na ocenie preparatu Berinert, w opracowaniu *Prematta 2008* ocenie poddano ogółem leki stanowiące koncentrat osocza C1-INH (Berinert oraz Cinryze), w *Longhurst 2007* oceniano podawanie leku w domu, natomiast w przeglądzie *Kawalec 2013* planowano porównanie efektywności klinicznej konestatu alfa (rhC1-INH), ludzkiego inhibitora C1-esterazy (C1-INH, Berinert) oraz ikatybantu w leczeniu ostrych obrzęków u osób dorosłych z HAE (opis przeglądów zawiera tabela zamieszczona poniżej). Ponadto zidentyfikowano również prace będące przeglądami systematycznymi, jednak nie skupiające się na przedstawieniu oceny efektywności leków na podstawie wyników badań klinicznych: *Bork 2010*, *Bowen 2011*, *Buyantseva 2012*, *Frank 2008*, *Sardana 2011*, *Xu 2013*. W przeglądach tych opisywano aktualnie dostępne i nowe opcje terapeutyczne dla chorych z HAE i skrótowo opisywano ich skuteczność, bezpieczeństwo, czasem koszty związane z leczeniem.

Pozostałe publikacje wykluczono (lista wykluczonych publikacji wraz z przyczynami wykluczeń znajduje się w załączniku) – większość z nich nie była przeglądami systematycznymi (przeważnie były to prace poglądowe lub opisujące przebieg choroby i jej leczenie, ale bez wykonania systematycznego wyszukiwania badań), ponadto wykluczono jeden przegląd systematyczny, ponieważ dotyczył oceny preparatu Cinryze (inhibitor C1 inny niż interwencja oceniana w raporcie) oraz jeden przegląd systematyczny opublikowany w języku francuskim.

W aktualizacji wyszukiwania przeprowadzonej 25 września 2013 roku odnaleziono jeden dodatkowy przegląd systematyczny *Bork 2013*, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pasteryzowanego, ludzkiego koncentratu inhibitora C1-esterazy (C1-INH) u chorych z HAE.

Tabela 4. Opis badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej Berinertu

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
Kawalec 2013	Porównanie efektywności klinicznej konestatu alfa (rhC1-INH), naturalnego inhibitora C1-esterazy oraz ikatybantu w leczeniu ostrych obrzęków u osób dorosłych z HAE	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny (do 8 maja 2012 roku) Oceniana populacja: dorośli chorzy z wrodzonym obrzękiem naczyń ruchowym spowodowanym niedoborem inhibitora C1-esterazy (HAE) z ostrymi atakami obrzęku Oceniana interwencja: konestat alfa (rhC1-INH), naturalny inhibitor C1-esterazy (C1-INH) oraz ikatybant 	<p><u>RCT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rhC1-INH vs placebo: C1 1205-01 [1], C1 1304-01 [2] + zbiorcze wyniki obu badań w ChPL Ruconest® [3] ikatybant vs placebo: FAST-1 [Cicardi 2010 wraz z załącznikiem i protokołem badania], FAST-3 [Lumry 2011, doniesienie Lumry 2011a] koncentrat C1-INH vs placebo: Berinert: IMPACT1 [Craig 2009, Bernstein 2011, doniesienie Bernstein 2008⁴, doniesienie Kiessling 2008⁴, doniesienie Craig 2009a⁴, Krassilnikova 2010⁴], preparat inny niż Berinert: Waytes 1996 [Kunschak 1998, Waytes 1996] 	<p>W przeglądzie nie wykonano porównania pośredniego ocenianych interwencji ze względu na rozbieżności w charakterystykach chorych włączonych do badań, a także różnice w definicji punktów końcowych oraz długości okresu obserwacji w poszczególnych badaniach.</p> <p>W badaniach wykazano, że każda z ocenianych interwencji podana w trakcie ostrego ataku obrzęku w porównaniu do placebo skraca czas do pierwszych oznak ustępowania objawów, czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów oraz zwiększa prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie po 4 godzinach od podania. Profil bezpieczeństwa leków jest porównywalny z placebo.</p>	<p>Autorzy przeglądu stwierdzili, że z powodu dużej heterogeniczności dostępnych badań nie było możliwe wykonanie porównania pośredniego ocenianymi interwencjami, co uniemożliwiło wskazanie najskuteczniejszej opcji terapeutycznej w leczeniu ataków obrzęku w HAE.</p>	<p>Opracowanie zostało sfinansowane przez firmę Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o.; autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p>
De Serres 2003	Opis skuteczności i bezpieczeństwa koncentratu C1-INH (Berinert) w leczeniu HAE.	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny Oceniana populacja: chorzy z HAE (z ostrymi atakami i/lub otrzymujący leczenie profilaktyczne) Oceniana interwencja: koncentrat C1-INH (Berinert lub inne preparaty) 	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie ostrych ataków HAE Berinertem, bad. obserwacyjne: Bork 1984 (niepasteryzowany C1-INH Behringwerke), Bork 2001 (retrospektywne), Bork 2003 (25 chorych), Bork 2001a (opis 1 przypadku), Farkas 2002 (opis 9 dzieci) Profilaktyczne podawanie Berinertu u chorych z HAE: badania na pojedynczych pacjentach, doniesienie konfe- 	<p><u>Leczenie ostrych ataków HAE Berinertem:</u> Berinert jest skuteczny w zmniejszaniu nasilenia obrzęków krtani (śr. czas 42,2 [SD: 19,9] min.), przy braku AEs. Lek zmniejsza też nasilenie objawów obrzęku krtani i brzucha u dzieci z HAE.</p> <p><u>Profilaktyczne podawanie Berinertu u chorych z HAE:</u> W prospektywnym bad. wykazano, że profilaktyczne podawanie Berinertu znacząco zmniejsza częstość ataków, nie wyst. AEs zagrażające życiu, ani wymagające hospitalizacji. Wlewy leku są dobrze tolero-</p>	<p>Mimo małej liczby badań RCT kontrolowanych placebo, istnieją liczne badania obserwacyjne, w których wykazano dobrą skuteczność i bezpieczeństwo Berinertu, a także dostępnych jest wiele postmarketingowych danych dotyczących tego leku.</p>	<p>Nie sprecyzowano informacji na temat źródeł finansowania przeglądu oraz konfliktu interesów.</p>

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
			<p>rencyjne <i>Martinez-Saguer 1999</i> (30 chorych)</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Leczenie Berinertem ataków HAE lub profilaktyczne podawanie</u>: bad. na pojedynczych pacjentach, <i>Kreuz 1999</i> (13 chorych) <u>Koncentraty C1-INH inne niż Berinert</u>: bad. obserwacyjne na pojedynczych lub kilku pacjentach, bad. RCT <i>Waytes 1996</i> [<i>Waytes 1996, Kunschak 1998</i>][^] <u>Bad. oceniające bezpieczeństwo związ. z zakażeniem wirusowym</u>: <i>Klarman 1996, Bork 1992, Cicardi 1995, De Filippi 1998</i>. Do oceny bezpieczeństwa włączano również nieopublikowane dane postmarketingowe. 	<p>wane. Nie odnotowano serokonwersji wirusa zapalenia wątroby typu A, B, C, G, ani HIV.</p> <p><u>Leczenie Berinertem ataków HAE lub profilaktyczne podawanie</u>: Berinert skutecznie zmniejsza obrzęki u chorych z HAE, a także zapobiega ich występowaniu (gdy podawany profilaktycznie). W badaniu zalecano stosowanie Berinertu jako „leku z wyboru”.</p> <p><u>Koncentraty C1-INH inne niż Berinert</u>[^]: W bad. RCT wykazano istotnie większą skuteczność leku C1-INH niż placebo w zakresie wszystkich punktów końcowych skuteczności. Nie odnotowano zakażeń wirusowych ani SAEs związanych z lekiem.</p> <p>Od czasu wprowadzenia wieloetapowego procesu inaktywacji wirusa, zakażenie HCV prawdopodobnie związane z podaniem koncentratu C1-INH stwierdzono w dwóch przypadkach na kilkaset infuzji (podany preparat nie był pasteryzowany). Nie odnotowano takich przypadków w trakcie terapii Berinertem.</p>		
Keating 2009	Opis efektywności koncentratu C1-INH w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z HAE (ocena skuteczności preparatu jako krótko- lub długo terminowej profilaktyki nie była przedmiotem tego przeglądu) na podstawie	<ul style="list-style-type: none"> <u>Przegląd systematyczny</u> <u>Oceniana populacja</u>: chorzy z HAE z ostrymi napadami obrzęku <u>Oceniana interwencja</u>: koncentrat C1-INH (Berinert) 	<ul style="list-style-type: none"> <u>RCT: IMPACT1</u> [<i>Craig 2009</i>], <i>IMPACT2</i> [doniesienie <i>Craig 2008</i>]⁴ <u>bad. bez randomizacji</u>: <i>Bork 2001, Bork 2008, Bork 2005, Farkas 2007, Kreuz 2009</i> <u>bad. oceniające samodzielne podawanie leku w domu</u>: <i>Bygum 2009</i>, doniesienia konferencyjne <i>Longhurst 2004, Rusicke 2006, Longhurst 2007</i> Ocena bezpieczeństwa: <i>IMPACT1</i> i <i>IMPACT2</i>, bad. post-marketingowe <i>De Serres 2003</i>, 	<p>W badaniu <i>IMPACT1</i> porównywano C1-INH w dawce 10 i 20 U/kg mc. z placebo. C1-INH powodował szybkie ustąpienie objawów (istotnie szybsze niż w grupie placebo i u większego odsetka chorych). <i>IMPACT2</i> stanowiło fazę wydłużoną badania <i>IMPACT1</i>, chorzy otrzymywali C1-INH w dawce 20 U/kg mc., a ustąpienie objawów wyst. po 30 min. (mediana), najszybciej u chorych z obrzękiem krtani.</p> <p><u>Dodatkowe badania</u>: W badaniach <i>Bork 2005, Bork 2011</i> i <i>Bork 2008</i> porównywano epizody obrzęku w trakcie których podano</p>	<p>Koncentrat C1-INH jest dostępny w Europie, USA, Japonii i wielu innych krajach w leczeniu ostrych epizodów wrodzonego obrzęku naczyń ruchowego. C1-INH jest skuteczny w leczeniu epizodów ostrego obrzęku naczyń ruchowego typu I lub II i jest dobrze</p>	<p>Przygotowanie przeglądu nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych. Nie podano informacji o konflikcie interesów.</p>

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
	danych z badań klinicznych.		<p><i>Bernstein 2008</i> (opracowania wtórne), <i>Bork 2009</i> (opis 3 chorych).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przedstawiono też dane farmakologiczne (mechanizm akcji, farmakokinetyka). 	<p>C1-INH z 500 U (możliwe było podanie większej dawki) z epizodami, w czasie których leku nie podano. Podanie C1-INH skróciło czas trwania ataków obrzęku brzuszno-ogólnego, obrzęków krtani oraz skóry, zmniejszyło częstość/nasilenie bólu, skurczy, omdleń, zawrotów głowy, nudności i wymiotów.</p> <p>W badaniu <i>Farkas 2007</i> oceniano terapię C1-INH 500 U (2. dawka dozwolona) w 10-letnim okresie obserwacji. U chorych z obrzękiem krtani ustąpienie objawów wyst. po ok 15 min., a u chorych z obrzękiem brzucha lub skóry po ok 30 min.</p> <p>W bad. <i>Bygum 2009</i> wykazano, że podawanie C1-INH w domu wpływa na poprawę HRQoL.</p> <p><i>IMPACT1</i>: Pojedyncze podanie C1-INH było dobrze tolerowane. W ciągu 4h po podaniu AEs, które mogły być związane z lekiem wyst. u 20,5% chorych, którym podano dawkę 10 U/kg, u 10,9% z grupy z dawką 20 U/kg i u 19,5% chorych z grupy placebo. Nie stwierdzono poważnych (<i>serious</i>) AEs ani AEs prowadzących do przerwania leczenia. Najczęstsze AEs: nudności, ból brzucha, zaburzenia smaku, obrzęk obwodowy, wymioty, bóle i skurcze mięśni.</p>	tolerowany.	

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
Prematta 2008	Przegląd danych literaturowych celem oceny skuteczności i bezpieczeństwa koncentratu C1-INH w leczeniu ostrych ataków obrzęku HAE.	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny (od 1966 do daty tworzenia przeglądu) Oceniana populacja: chorzy z HAE z ostrymi napadami obrzęku Oceniana interwencja: koncentrat C1-INH 	<ul style="list-style-type: none"> Bad. prezentujące dane dotyczące efektywności koncentratu C1-INH stos. w terapii HAE – preparaty Berinert i Cinryze[^]. Włączano też abstrakty i plakaty z konferencji. Bad. oceniające Berinert: Bork 2011, Bork 2005, Farkas 2007, bad. RCT IMPACT1 [doniesienie Bernstein 2008]⁴, IMPACT2 [doniesienie Craig 2008]⁴ Bad. oceniających koncentraty C1-INH inne niż Berinert: bad. obserwacyjne na pojedynczych lub kilku pacjentach (Gadek 1980), bad. RCT Waytes 1996 [Waytes 1996, Kunschak 1998][^] 	<p>Bad. bez randomizacji: U większości chorych z obrzękiem krtani po podaniu Berinertu zaobserwowano ustępowanie objawów po ok. 1 h (śr. 42,2 min.). Czas obrzęku krtani był istotnie krótszy po podaniu Berinertu (15,3 ± 9,3 h), niż bez podania leku (100,8 ± 26,2 h). Również u chorych z ostrym atakiem HAE w obrębie brzucha wykazano istotnie krótszy czas trwania obrzęku po podaniu Berinertu (30,3 ± 23,2 h), niż w przypadku nie podania tego leku (93,8 ± 42,7 h). Im szybciej od rozpoczęcia ataku podano lek, tym uzyskiwano lepsze efekty. Nie stwierdzono przeniesienia wirusa HIV, HCV, HBV po podaniu koncentratu C1-INH. Odnotowane AEs (omdlenia, zawroty głowy, bóle głowy, zaczerwienienie twarzy, uczucie ciepła lub zimna, parestezje, uczucie zimna, gorączka i dreszcze) nie prowadziły do przerwania terapii. Niektórzy chorzy wymagali dodatkowego podania leku.</p> <p>Bad. RCT: W momencie powstawania przeglądu dla bad. IMPACT1 i 2 dostępne były tylko dane z doniesień konferencyjnych. Berinert w porównaniu do placebo okazał się istotnie statystycznie skracać czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku. Nie odnotowano przeniesienia wirusa po podaniu leku. Odnotowano tylko AEs o umiarkowanym nasileniu, które były częstsze w grupie placebo. W fazie dodatkowej potwierdzono skuteczność Berinertu, a czas do rozpoczęcia ustępowania objawów był zbliżony we wszystkich typach ataku HAE (obrzęk krtani, brzucha, obwodowy i twarzy).</p>	Koncentrat C1-INH jest uważany za standardową opcję terapeutyczną w wielu krajach i niedługo będzie dostępny w USA. Lek wydaje się być bardzo bezpieczną (po wprowadzeniu metod inaktywacji wirusów nie odnotowano przypadków ich przeniesienia) i skuteczną opcją leczenia HAE.	Nie sprecyzowano informacji na temat źródła finansowania przeglądu; autorzy zgłosili konflikt interesów

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
Longhurst 2007	Ocena efektywności i bezpieczeństwa terapii koncentratem C1-INH stosowanej w domu u chorych z HAE.	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny Oceniana populacja: chorzy z HAE leczeni koncentratem C1-INH w domu Oceniana interwencja: koncentrat C1-INH 	<ul style="list-style-type: none"> Włączano bad. pełnotekstowe oraz doniesienia konferencyjne prezentujące wyniki dla koncentratu C1-INH podawanego w domu. Bad. dotyczące Berinertu: doniesienie Kreuz 2004^A, Bork 2005, doniesienie Rusicke 2006 włączono również bad. dotyczące koncentratu C1-INH innego niż Berinert^A oraz opisy przypadków (2 i 5 chorych) 	<p>Wszyscy pacjenci zostali dobrze przeszkoleni, rzadko zgłaszano problemy z wkłuciem dożylnym (<2%). Nie stwierdzono AEs wymagających pomocy medycznej. Samodzielne podawanie leku prowadziło do zmniejszenia częstości napadów. Wcześniejsze podanie leku od momentu wystąpienia obrzęku skraca czas do jego ustąpienia. Podawanie leku w domu znacząco poprawia jakość życia chorych, poprzez zwiększenie niezależności chorych, ich wygody i komfortu, ma także korzyści ekonomiczne (nie trzeba dojeżdżać do szpitala). Zmniejsza również ograniczenia wolnego czasu. Koncentrat C1-INH jest bardzo dobrze tolerowany.</p>	<p>Badania pokazują, że odpowiednio przeszkoleni pacjenci mogą samodzielnie administrować koncentrat C1-INH, bez poważnych lub ciężkich AEs wymagających pomocy medycznej. Podanie leku w domu umożliwia szybszą administrację po rozpoczęciu napadu, co skraca czas trwania obrzęku.</p>	<p>Nie sprecyzowano informacji na temat źródeł finansowania przeglądu; autorzy zgłosili konflikt interesów</p>
Bork 2013	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa pasteryzowanego, ludzkiego koncentratu inhibitora C1-esterazy (C1-INH, Berinert) u chorych z HAE	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny (od 1950 do 31 grudnia 2011) Oceniana populacja: dzieci lub dorośli chorzy z HAE leczeni koncentratem C1-INH Oceniana interwencja: koncentrat C1-INH (Berinert) 	<ul style="list-style-type: none"> Włączono bad. pełnotekstowe (78) oraz doniesienia konferencyjne (11) prezentujące wyniki stosowania Berinertu u dorosłych i dzieci z HAE wleczeniu ostrych ataków, krótkoterminowej profilaktyce oraz długoterminowej profilaktyce. Autorzy szczegółowo (wymienione poniżej) opisali wyniki badań, które uznali za najbardziej wiarygodne i przedstawili opis ogólny dotyczący różnych wskazań. Leczenie ostrych ataków w porównaniu do nieleczzonej kontroli: bad. RCT IMPACT1 [Craig 2009], Bork 2008[†], Staubach 2006[†], Bork 2005[†], Bork 2003, Bork 2001, Bork 2009[†], Kreuz 2009[†], Bygum 	<p>W przeglądzie autorom nie udało się wykonać metaanalizy danych; przeprowadzono jedynie syntezę jakościową.</p> <p><u>Leczenie ostrych ataków w porównaniu do nieleczzonej kontroli:</u> W badaniu IMPACT1 porównywano C1-INH w dawce 10 i 20 U/kg mc. z placebo. Lek w dawce 20 U/kg istotnie skracał medianę czasu do złagodzenia objawów, a także całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku brzucha, twarzy i innych części ciała, w porównaniu do placebo (odpowiednio 0,5 vs 1,5 h, p = 0,003 i 4,9 vs 7,8 h, p = 0,024). Odsetek chorych z pogorszenie objawów HAE po rozpoczęciu leczenia był istotnie mniejszy w grupie leku niż placebo (4,7% vs 31,0%, p = 0,001).</p> <p>Badania obserwacyjne potwierdzają skuteczność Berinertu, lek skraca czas trwania objawów ataku HAE (ustępują zwykle w czasie do 48 h), przyspiesza ich łagodzenie (zwykle w czasie 5-80 minut). W badaniach zawierają-</p>	<p>W opracowaniu potwierdzono skuteczność C1-INH w leczeniu i zapobieganiu atakom HAE. ogółem C1-INH jest preparatem bezpiecznym i dobrze tolerowanym przez pacjentów; posiada ponad 25-letnią historię stosowania klinicznego.</p>	<p>Opracowanie zostało sfinansowane przez firmę CSL Behring, Marburg, Germany; autorzy zgłosili konflikt interesów</p>

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
			<p>2009.</p> <ul style="list-style-type: none"> Profilaktyka krótkoterminowa: <i>Bork 2011, Czaller 2010, Martinez-Saguer 2010, Rusicke 2010†, Farkas 2007, Bork 2001</i>, włączono również kilka badań opisujących pojedynczych pacjentów, w niniejszym raporcie nie włączano takich badań. Profilaktyka długoterminowa: w niniejszym raporcie nie opisywano takiego wskazania. Włączano również dosniesienia konferencyjne, dla których nie zidentyfikowano publikacji pełnotekstowej (<i>Kreuz 2009a, Staubach 2006</i>). 	<p>nych takie dane wykazano, że stosowanie leku Berinert poprawia jakość życia chorych.</p> <p>Profilaktyka krótkoterminowa: W badaniach oceniano profilaktyczne podanie leku Berinert przed zabiegami stomatologicznymi, zabiegami chirurgicznymi oraz przed porodem. Lek pomaga uniknąć ataku HAE w sytuacjach zwiększających jego wystąpienie. Wykazano również skuteczność u dzieci.</p> <p>Bezpieczeństwo: Leczenie C1-INH było dobrze tolerowane. W badaniu RCT w czasie do 4 h po podaniu leku nie zaobserwowano SAEs ani AEs prowadzących do zakończenia badania, w dłuższym okresie obserwacji odnotowano 1 SAE prawdopodobnie związane z leczeniem. W czasie do 4 h AEs raportowano u 19,6% chorych z grupy leku i 43,9% z grupy placebo. Najczęstszymi były zdarzenia żołądkowo-jelitowe (10,9% vs 31,7%). Również w fazie dodatkowej do badania RCT (<i>IMPACT2</i>) oraz badaniach bez randomizacji lek był dobrze tolerowany, nie raportowano SAEs związanych z leczeniem. W niektórych badaniach zaznaczono, że gdy lek administrowano w sposób prawidłowy, nie stwierdzano AEs związanych z leczeniem. Nie stwierdzono przeniesienia zakażenia wirusowego w trakcie stosowania Berinertu.</p>		

¹ wyniki badania klinicznego C1 1205–01 dostarczone autorom przeglądu przez firmę Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o., Oddział w Polsce (dane w pliku); RhC1INH (Ruconest®) vs. placebo;
² wyniki badania klinicznego C1 1304–01 dostarczone autorom przeglądu przez firmę Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o., Oddział w Polsce (dane w pliku); RhC1INH (Ruconest®) vs. placebo;
³ Charakterystyka Produktu Leczniczego — Ruconest® (data publikacji: 14.10.2011);
⁴ w raporcie włączono publikację pełnotekstową prezentującą wyniki tego badania;
[^] w niniejszym raporcie nie opisywano badań dotyczących koncentratów C1-INH innych niż Berinert, nie stanowiły one również komparatora ze względu na brak refundacji w Polsce;
[†] badania nie włączone w niniejszym raporcie.

W odnalezionych przeglądach systematycznych autorzy zidentyfikowali te same badania z randomizacją, które włączono w niniejszym raporcie: próbę *IMPACT1* oraz jej fazę dodatkową *IMPACT2* oceniającą C1-INH (preparat Berinert, stanowiący interwencję poddawaną ocenie w niniejszym raporcie) oraz badania C1 1205-01 i C1 1304-01 oceniające konestat alfa (rhC1-INH, preparat Ruconest, stanowiący komparator uwzględniony w niniejszym raporcie), które zbiorczo zostały opisane w publikacji *Zuraw 2010*.

Zgodnie z przyjętymi kryteriami wykluczenia badań pierwotnych w ramach przeprowadzonego w niniejszym raporcie wyszukiwania nie włączano badań oceniających inne niż Berinert leki będące koncentratem C1-INH (np. Cinryze, Immuno), badań oceniających jako komparator dla Berinertu leki inne niż konestat alfa (np. danazol, ikatybant). Włączano natomiast badania bez grupy kontrolnej prezentujące wyniki z okresu leczenia Berinertem, również z porównaniem do wcześniejszego okresu.

Stąd spośród badań z randomizacją opisanych w niektórych przeglądach systematycznych w niniejszym raporcie nie uwzględniono badania *Waytes 1996* (ocena koncentratu C1-INH innego niż Berinert, publikacje *Kunschak 1998* i *Waytes 1996*) oraz próby *FAST-1* i *FAST-3* (ocena ikatybantu, publikacje *Cicardi 2010*, *Lumry 2011* i doniesienie konferencyjne *Lumry 2011a*). Natomiast w przypadku badań bez randomizacji w niniejszym raporcie wykluczono próby: *Bork 2001a*, w której opisano przypadek 1 chorego; w publikacjach *Bork 1984*, *Cicardi 1995*, *De Filippi 1998* oceniano koncentrat C1-INH inny niż Berinert, a w *Bork 2005* chorzy leczeni przed 1985 otrzymywali Berinert niepasteryzowany, a ci leczeni po 1985 roku mieli podawany już lek pasteryzowany, jednak wyniki podano łącznie dla całej populacji, nie podając liczby chorych leczonych przed 1985 rokiem; publikację *Klarman 1996* będącą notatką prasową na temat badania; *Krassilnikova 2010* – opracowanie wtórne podsumowujące wyniki badania *IMPACT1* i *IMPACT2*; *Longhurst 2004*, *Martinez-Saguer 1999*, *Rusicke 2006*, *Staubach 2006*, *Kreuz 2009a* będące doniesieniami konferencyjnymi, do których nie zidentyfikowano publikacji pełnotekstowej; badanie *Kreuz 2009* w którym chorzy otrzymywali długoterminową, regularną terapię profilaktyczną Berinertem i którzy wcześniej otrzymywali długoterminową terapię danazolem; badania *Bork 2008* w którym analiza ograniczona była do chorych na HAE z obrzękami skórnymi (populacja niezgodna z wnioskiem refundacyjnym); oraz badanie *Kreuz 1999*, które w przeglądzie *de Serres 2003* opisano jako badanie retrospektywne, jednak analiza pełnego tekstu sugeruje opracowanie wtórne z opisem kilku przypadków w jednym ośrodku, ze szczątkowym opisem wyników skuteczności i bezpieczeństwa na temat Berinertu.

Autorzy przeglądu systematycznego *Kawalec 2013* planowali porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania konestatu alfa (rekombinowany inhibitor C1-esterazy, rhC1-INH) z ludzkim concen-

tratem C1-INH oraz z ikatybantem. W przeglądzie tym włączono do analizy wyłącznie badania z randomizacją porównujące oceniane preparaty z placebo. Z wyjątkiem badania oceniającego ikatybant (interwencja nie rozpatrywana w niniejszym raporcie) oraz próby *Waytes 1996* oceniającej koncentrat C1-INH inny niż Berinert (interwencja nie uwzględniana w niniejszym raporcie), autorzy przeglądu włączyli badania, które znalazły się również w analizie przeprowadzonej w ramach niniejszego raportu: badanie *IMPACT1* oceniające C1-INH (Berinert) oraz próby *C1 1205-01* i *C1 1304-01* oceniające konestat alfa (w niniejszym raporcie włączono publikację pełnotekstową *Zuraw 2010* prezentującą wyniki tych badań). Autorzy przeglądu *Kawalec 2013* planowali wykonanie ilościowego porównania pośredniego powyższych leków, jednak nie wykorzystano tej możliwości ze względu na dużą heterogeniczność badań: stwierdzono różnice w klinicznej charakterystyce chorych włączonych do poszczególnych badań, definicji punktów końcowych lub w okresach obserwacji. Brak wykonania porównania pośredniego uniemożliwił wskazanie najskuteczniejszej opcji terapeutycznej w leczeniu ataków obrzęku w HAE. Autorzy zestawili ze sobą jedynie wyniki poszczególnych badań dla najbardziej zbliżonych punktów końcowych, jednocześnie zaznaczając, że wyniki tego porównania należy interpretować z dużą ostrożnością i zwracać uwagę na definicję punktu końcowego w każdym z badań. Wyniki przedstawiono dla każdej z dawek ocenianych w badaniach, nawet innych niż zalecane jednorazowe dawki poszczególnych preparatów podawane w leczeniu objawowym ostrych napadów HAE (dawki zgodne z Charakterystykami Produktów Leczniczych to: 50 U/kg mc. dla konestatu alfa, 30 mg dla ikatybantu oraz 20 U/kg mc. dla koncentratu C1-INH). We wszystkich badaniach wykazano, że każda z ocenianych interwencji podana w trakcie ostrego ataku obrzęku spowodowanego HAE w porównaniu do placebo skraca czas do rozpoczęcia ustępowania objawów, czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów oraz zwiększa prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie po 4 godzinach od podania, przy jednoczesnym profilu bezpieczeństwa porównywalnym z placebo.

W pozostałych przeglądach systematycznych, w których ocenie poddawano sam Berinert (*de Serres 2003*, *Keating 2009* i *Bork 2013*) lub leki będące koncentratem osocza z C1-INH czyli oprócz Berinertu także Cinryze (*Prematta 2008*) wykazano, że Berinert jest skuteczny w leczeniu ostrych ataków wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, a także zapobiega ich występowaniu lub zmniejsza ich częstość (gdy podawany profilaktycznie). W badaniach ustępowanie objawów obrzęku rozpoczynało się po około 30-60 minutach (mediana) i najszybciej występowało u chorych z obrzękiem krtani (po medianie czasu około 15 minut). U chorych z ciężką postacią HAE stosujących wcześniej profilaktycznie inne leki (danazol), zmiana leku na Berinert powodowała zmniejszenie liczby ataków, w tym również ciężkich. Wykazano również podobną skuteczność Berinertu u dzieci. W badaniu z randomizacją (*IMPACT1*) wykazano, że Berinert jest istotnie statystycznie bardziej skuteczny od placebo, natomiast w próbach bez randomizacji wykazano, że lek jest skuteczniejszy w porównaniu do wcześniejszego sto-

sowania innych preparatów oraz w porównaniu do braku stosowania leczenia (badania oceniające okres przed wprowadzeniem u chorych do terapii Berinertu, *pretest-postest*).

Lek Berinert wydaje się być bardzo bezpieczną opcją leczenia HAE – po wprowadzeniu metod inaktywacji wirusa nie odnotowano przypadków przeniesienia wirusa. Działania niepożądane raportowane w badaniach nie prowadziły do przerwania terapii, a niektórzy chorzy wymagali dodatkowego podania leku w celu uzyskania ustąpienia objawów. Działaniami niepożądanymi, które raportowano w badaniach były: nudności, wymioty, omdlenia, zawroty głowy, bóle głowy i brzucha, zaczerwienienie twarzy, uczucie ciepła lub zimna, parestezje, uczucie zimna, gorączka i dreszcze, ale przeważnie miały łagodne lub umiarkowane nasilenie.

W przeglądzie systematycznym *Longhurst 2007* wykazano, że lek może być bezpiecznie podawany w domu, samodzielnie przez chorego albo przez inną osobę. Badania pokazują, że u odpowiednio przeszkolonych pacjentów rzadko zgłaszano problemy z wkłuciem dożylnym (u < 2% badanych) i nie stwierdzano działań niepożądanych wymagających pomocy medycznej. Wykazano, że szybsze podanie leku od momentu rozpoznania ataku HAE skraca czas do jego ustąpienia, a samodzielne podawanie leku w domu skraca czas od wystąpienia ataku do administracji leku. Podawanie leku w domu znacząco poprawia też jakość życia chorych, zwiększa ich niezależność, wygodę i komfort, wiąże się również z korzyściami wynikającymi ze skrócenia czasu absencji w pracy i szkole.

1.4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

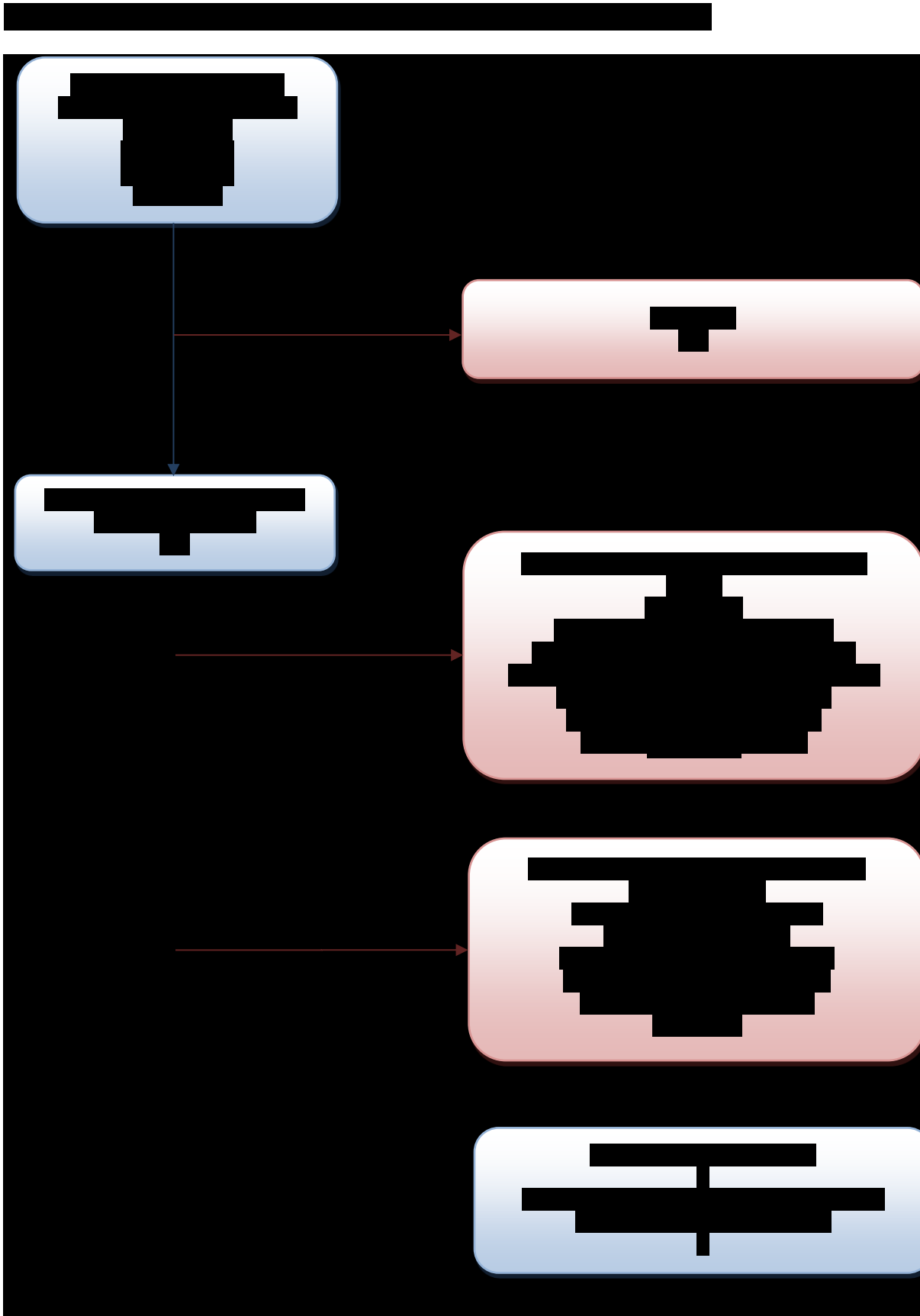
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



1.4.1 Aktualizacja wyszukiwania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.5 Ludzki inhibitor C1-esterazy (C1-INH) vs placebo – badania z randomizacją

1.5.1 Opis metodyki włączonych badań

W jedynym odnalezionym badaniu z randomizacją – próbie *IMPACT1* – oceniającym ludzki osoczopochodny inhibitor C1-esterazy (C1-INH, Berinert) w leczeniu ostrych ataków dotyczących jamy brzusznej oraz okolic twarzy u chorych na wrodzony obrzęk naczynioruchowy (HAE, z ang. *Hereditary AngioEdema*), lek ten porównywano z placebo (opis w publikacji *Craig 2009*). Badanie to posiadało również otwartą fazę dodatkową, oznaczoną *IMPACT2*, którą z kolei opisano w publikacjach *Craig 2010* (wstępne wyniki), *Craig 2011* (ostateczne wyniki), *Craig 2012* (dodatkowa analiza w podgrupie chorych z liczbą obrzęków ≥ 15), *Craig 2013* (analiza wpływu czasu do rozpoczęcia leczenia na jego efektywność – podgrupy chorych leczonych do 6 godzin od wystąpienia objawów oraz po tym czasie) oraz *Bewtra 2012* (ocena jakości życia). Odnaleziono również publikację *Schneider 2013*, gdzie przedstawiono wyniki badań *IMPACT1* oraz 2 w podgrupie chorych wyróżnionej ze względu na wiek, a także publikację *Bernstein 2011*, gdzie przedstawiono wyniki dla alternatywnych punktów końcowych wobec głównego, uwzględnianego w publikacji *Craig 2009*. Dodatkowo włączono do analizy trzy doniesienia konferencyjne: *Hurewitz 2012* (dodatkowe wyniki dla grupy chorych w której wykryto przeciwciała przeciwko C1-INH), *Bernstein 2011a* (dodatkowe wyniki w określonych podgrupach dla *IMPACT2*) oraz *Bewtra 2011* (efektywność C1-INH u chorych z przynajmniej dziesięcioma atakami).

Celem badania *IMPACT1* była ocena, czy zastosowanie C1-INH (Berinert) zmniejsza czas do początku ustępowania objawów HAE (w obrębie jamy brzusznej i twarzy) w porównaniu do placebo (hipoteza *superiority*), oraz określenie rekomendacji odnośnie bezpiecznego dawkowania tego leku. W badaniu uwzględniono chorych z ostrymi atakami obrzęków obejmujących okolice twarzową i jamę brzuszną (populacja zbliżona do refundacyjnej), w badaniu *IMPACT1* ze względów etycznych wykluczano pacjentów z obrzękami krtani (bezpośrednie zagrożenie życia) – chorzy z takim typem obrzęku mogli wziąć jednak udział w otwartej fazie badania, *IMPACT2*, gdzie nie podlegali randomizacji i wszyscy otrzymywali C1-INH.

Szczegóły metodyki badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania RCT włączonego do oceny efektywności C1-INH (IMPACT1).

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
IMPACT1	ocena wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/ 5 (R2;B2;W1)	do 12 tygodni	nie	43 vs 39 vs 42 (C1-INH 20 vs C1-INH 10 vs placebo)	ocena skuteczności – ITT; ocena bezpieczeństwa	36 z całego świata (w tym z Polski)	CSL Behring
IMPACT2	ocena efektywności	NICE: 7/8	Mediana 24 miesiące	nie	57	ocena skuteczności i bezpieczeństwa w całej populacji	15 (USA)	CSL Behring

Badanie *IMPACT1* było wieloośrodkową (36 ośrodków z całego świata, w tym 2 z Polski) próbą kliniczną z randomizacją, podwójnym zaślepieniem oraz kontrolą placebo. W badaniu oceniono dwie grupy interwencji – lek C1-INH w dawce 20 oraz 10 U/kg masy ciała (oznaczone odpowiednio jako grupy C1-INH 20 oraz C1-INH 10), porównując je z placebo dopasowanym pod względem wyglądu zewnętrznego i objętości. W badaniu pacjentów obserwowano przez minimum 4 godziny po podaniu leku, natomiast dalszą ocenę prowadzono aż do 12 tygodni, w celu oceny bezpieczeństwa (oraz potencjalnej możliwości przeniesienia zakażeń wirusowych w związku z zastosowaniem preparatu osoczopochodnego). W przypadku fazy dodatkowej *IMPACT2* zaznaczono, że chorzy uczestniczyli w badaniu w czasie o medianie 24 miesiące, przy czym analizę bezpieczeństwa również prowadzono w czasie do 12 tygodni po podaniu leku (parametry życiowe do 24 godzin po podaniu leku lub do wypisania ze szpitala, działania niepożądane oraz możliwość zakażenia wirusem B19 do 7-9 dni od podania leku, możliwość zakażenia wirusem HIV lub wirusami zapalenia wątroby do 12 tygodni od podania leku). Sponsorem badania była firma CSL Behring.

Próba *IMPACT1* była badaniem bardzo dobrej jakości – uzyskała 5 punktów w skali Jadad. Szczegóły odnośnie oceny poszczególnych elementów tej skali zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Wynik oceny jakości badania *IMPACT1* według skali Jadad.

Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacja o utracie pacjentów z badania
tak	losowe włączanie do grup w stosunku 1:1:1 za pomocą zcentralizowanego systemu komputerowego	Tak, podwójne	Tak, stosowano placebo	Tak

W badaniu chorych przydzielono losowo do trzech badanych grup w stosunku 1:1:1 i randomizacja była wykonana w sposób poprawny – przy pomocy centralnego, zweryfikowanego systemu kompute-

rowego przypisującego unikalny numer do danego pacjenta. W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie (pacjenci oraz personel podający lek nie byli świadomi przepisanej interwencji), które było utrzymywane przez identyczny wygląd wszystkich 3 zastosowanych interwencji, nie stwierdzono również działań niepożądanych które zależałyby od dawki administrowanego leku oraz reakcji ogólnoustrojowych związanych z leczeniem (które to zdarzenia mogły wskazywać na zastosowaną interwencję).

Autorzy publikacji przedstawili informacje o utracie chorych z badania: szczegóły odnośnie przepływu chorych w tej próbie klinicznej zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przepływ chorych w badaniu IMPACT1.

	C1-INH 20	C1-INH 10	placebo
Skryning (N = 126)			
Chorzy nie poddani randomizacji		1 (0,8%)*	
Randomizacja (n = 125)			
Chorzy przydzieleni do grup leczenia	43	40	42
Chorzy otrzymujący przepisane leczenie [^]	46	39	41

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] przedstawione liczebności wynikają z przechodzenia pacjentów pomiędzy interwencjami: po jednym chorym przeszło z grupy placebo oraz C1-INH 10 do grupy C1-INH 20, ponadto jeden chory nie poddany randomizacji również otrzymał leczenie i został uwzględniony w analizie bezpieczeństwa (nie uwzględniono go jednak w analizie skuteczności).

Tylko jeden chorych z pacjentów poddanych skryningowi nie został poddany randomizacji – otrzymał on C1-INH 20 U/kg w celu leczenia obrzęku brzuszego bez formalnej procedury randomizacji i nie został uwzględniony w analizie skuteczności, włączono go jednak do oceny bezpieczeństwa. Ponadto, jeszcze dwóch chorych poddanych randomizacji zakończyło leczenie w grupie otrzymującej C1-INH 20 U/kg. Pierwszy z nich został przydzielony początkowo do grupy placebo – odnotowano u niego obrzęk w ciągu 4 godzin od randomizacji i obrzęk ten leczono C1-INH w dawce 20 U/kg (utrzymano zaślepienie). Drugi chory, przypisany do grupy C1-INH 10 U/kg, doświadczył obrzęku krtani przed otrzymaniem zaplanowanego leczenia i zastosowano u niego C1-INH w dawce 20 U/kg jako leczenie ratunkowe (bez zaślepienia) – chory ten nie został uwzględniony w analizie skuteczności klinicznej (uwzględniono go w analizie bezpieczeństwa).

1.5.2 Charakterystyka włączonej populacji

1.5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *IMPACT1* włączono chorych w wieku 6 lat lub więcej, u których laboratoryjnie potwierdzono obniżenie aktywności inhibitora C1 – czyli chorych z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym (HAE) typu I lub II. Chorzy ci musieli być poddani leczeniu ostrych ataków obrzęków jamy brzusznej lub twarzy (o umiarkowanym do ciężkiego natężeniu) w czasie 5 godzin od ich wystąpienia, uzyskując umiarkowane natężenie (w ocenie lekarzy i chorych) po zastosowaniu ocenianego leczenia.

Z badania wykluczono chorych wykazujących nadwrażliwość na koncentraty C1-INH, a także chorych, u których stwierdzono nabyty obrzęk naczynioruchowy oraz inne postacie obrzęku lub bólu brzucha nie związane z upośledzeniem funkcjonowania C1-INH. Ponadto wykluczono chorych uzależnionych od narkotyków, używających leków przeciwbólowych w trakcie aktualnie trwającego napadu choroby, a także chorych leczonych preparatami zawierającymi koncentraty C1-INH lub innymi lekami wskazanymi w opisywanym schorzeniu, lub preparatami osocza lub świeżo mrożonym osoczem na 7 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania.

W przypadku otwartej fazy badania, *IMPACT2*, włączono chorych kwalifikujących się do badania *IMPACT1*. Ponadto, chorzy z obrzękiem krtani spełniający kryteria włączenia do badania *IMPACT1* od razu kierowani byli na leczenie w ramach badania *IMPACT2*, gdyż leczenie takich chorych w ramach próby randomizowanej z kontrolą placebo byłoby nieetyczne.

Poszczególne kryteria włączenia oraz wykluczenia zastosowane w próbie *IMPACT1* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria selekcji chorych przyjęte w badaniu *IMPACT1*.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek 6 lat lub więcej laboratoryjnie potwierdzone obniżenie aktywności inhibitora C1 (C1-INH) – wrodzony obrzęk naczynioruchowy (HAE) typu I lub II leczenie ostrych (umiarkowanych do ciężkich) objawów HAE (jama brzuszna lub okolice twarzy) w czasie 5 godzin od wystąpienia ataku, uzyskując umiarkowane natężenie tych objawów 	<ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na koncentraty C1-INH obrzęk nabyty (z ang. <i>acquired angioedema</i>) wszystkie inne typy obrzęku oraz bólu brzucha nie związane z upośledzeniem funkcji C1-INH nałogowe stosowanie narkotyków, lub używanie leków przeciwbólowych podczas aktualnego ataku choroby leczenie preparatami zawierającymi koncentraty C1-INH lub leczenie innym lekiem wskazanym w opisywanym schorzeniu, w tym świeżo mrożonym osoczem lub preparatami z osocza w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia w ramach badania.

1.5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabelach poniżej przedstawiono charakterystyki wyjściowe chorych uwzględnionych w badaniu *IMPACT1* w podziale na grupy leczenia.

Tabela 9. Charakterystyka wyjściowa chorych włączonych do badania *IMPACT1*.

Charakterystyka wyjściowa		C1-INH 20 (N = 43)	C1-INH 10 (N = 39)	Placebo (N = 42)
Średni wiek (SD), /zakres/ [lata]		34,6 (14,91), /10-71/	33,1 (12,77), /13-72/	31,5 (13,57), /6-62/
Liczba mężczyzn (%)		13 (30,2%)	13 (33,3%)	14 (33,3%)
Rasa lub grupa etniczna, n (%)	Biała	38 (88,4%)	36 (92,3%)	37 (88,1)
	Czarna	3 (7,0%)	0 (0%)	1 (2,4%)
	Latynoska (z ang. <i>Hispanic</i>)	2 (4,7%)	2 (5,1%)	1 (2,4%)
	Azjatycka	0 (0%)	1 (2,6%)	2 (4,8%)
	Indianie lub rdzenni mieszkańcy Alaski	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,4%)
BMI [kg/m ²]		27,0 (5,57)	26,7 (5,29)	25,3 (6,00)
Rodzaj choroby	Typ I HAE	35 (81,4%)	35 (89,7%)	38 (90,5%)
	Typ II HAE	8 (18,6%)	3 (7,7%)	4 (9,5%)
	Nieokreślona	-	1 (2,6%)	-
Natężenie wyjściowe objawów HAE	Umiarkowane	27 (62,8%)	32 (82,1%)	26 (61,9%)
	Ciężkie	16 (37,2%)	7 (17,9%)	16 (38,1%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Autorzy badania zaznaczyli, że wyróżnione grupy leczenia (C1-INH 20, C1-INH 10 oraz placebo) były podobne pod względem płci, wieku oraz rasy. Mężczyźni stanowili mniejszość w ocenianej populacji, a ich odsetek w poszczególnych grupach leczenia wynosił około 30%. Średni wiek uwzględnionych pacjentów wynosił około 33 lat, przy czym zakres wieku wynosił od 6 do 62 lat. Większość ocenianych chorych stanowiły osoby rasy białej (około 90%) i odsetki takich chorych były podobne w analizowanych grupach. Dla porównania, przedstawicieli pozostałych ras było kilku (4 rasy czarnej, 5 latynoskiej, 3 azjatyckiej oraz 1 Indianin/mieszkaniec Alaski), a ich rozmieszczenie w poszczególnych grupach nie było jednakowe. Wskaźnik masy ciała wynosił około 26 kg/m², co świadczyło o lekkiej nadwadze przeciętnego pacjenta uwzględnionego w badaniu. Jak wspomniano powyżej, w próbie *IMPACT1* uwzględniono chorych z HAE – większość (ponad 80%) stanowili chorzy z typem I tej choroby, natomiast chorych z HAE typu II było znacznie mniej (najwięcej, 18,6%, w grupie C1-INH-20). Ciężkie

objawy wyjściowo odnotowano u około 37% chorych – wyjątek stanowiła grupa C1-INH 10, w której ciężkie objawy dotyczyły tylko około 18% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę wyjściową chorych włączonych do badania *IMPACT2*.

Tabela 10. Charakterystyka wyjściowa chorych włączonych do badania *IMPACT2*.

Charakterystyka wyjściowa		C1-INH 20 (N = 57)
Średni wiek (SD) /zakres/ [lata]		31,9 (11,98)/10-53/
Liczba mężczyzn (%)		19 (33,3%)
Biała		50 (87,7%)
Czarna		3 (5,3%)
Rasa lub grupa etniczna, n (%)	Latynoska (z ang. <i>Hispanic</i>)	1 (1,8%)
	Orientalna	2 (3,5%)
	Inna	1 (1,8%)
	Średnia BMI /zakres/ [kg/m ²]	
Typ I HAE		49 (86,0%)
Rodzaj choroby	Typ II HAE	7 (12,3)
	Nieokreślona	1 (1,8%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W fazie dodatkowej badania *IMPACT1* (*IMPACT2*) uwzględniono ogółem 57 chorych, którzy otrzymywali C1-INH w dawce 20 U/kg, bez zaślepienia. Średni wiek tych chorych wynosił 31,9 lat (zakres od 10 do 53 lat), a więc był zbliżony do tego obserwowanego w fazie z randomizacją. Większość chorych stanowiły osoby rasy białej (87,7%). Ponadto większość pacjentów charakteryzowała lekka nadwaga (średnie BMI wyniosło 26,9 kg/m²). Najczęściej u włączonych chorych stwierdzano HAE typu I (86%), przy czym u jednego chorego w momencie badania nie udało się ocenić typu choroby – w przypadku tego pacjenta, późniejsza retrospektywna analiza nie potwierdziła obecności HAE (chory został jednak uwzględniony w analizie badania).

Ogółem, w badaniu *IMPACT1*, 98 (79,0%) chorych doświadczyło ataku obrzęków jamy brzusznej (z ang. *abdominal*), natomiast 25 (20,2%) obrzęków twarzy (z ang. *facial*). W przypadku fazy dodatkowej *IMPACT2* autorzy zaznaczyli, że chorzy pozostawali w badaniu przez czas o medianie 24 miesięcy (zakres 0-51), a mediana liczby leczonych ataków wynosiła 7 (1-184). Większość obserwowana-

nych ataków dotyczyła obrzęku jamy brzusznej, kolejne pod względem częstości występowania były obrzęki obwodowe, twarzy oraz krtani. Podsumowanie charakterystyk ataków w obu badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Charakterystyka ataków przedstawionych w badaniach IMPACT1 oraz IMPACT2.

Parametr	Ataki w obszarze jamy brzusznej	Ataki obwodowe	Ataki twarzy	Ataki krtani
IMPACT1				
Odsetek chorych z określonym typem ataku, n/N (%)	98/124 (79,0%)	-	25/124 (20,2%)	-
Chorzy z atakami umiarkowanymi, n/N (%)		85/124 (68,5%)		
Chorzy z atakami ciężki, n/N (%)		39/124 (31,5%)		
IMPACT2				
Odsetek chorych z określonym typem ataku, n/N (%)	51/57 (89,5%)	30/57 (52,6%)	21/57 (36,8%)	16/57 (28,1%)
Liczba i odsetek wszystkich ataków, n/N (%)*	747/1085 (68,8%)	235/1085 (21,7%)	51/1085 (4,7%)	48/1085 (4,4%)
Ataki łagodne, n/N (%)	127/747 (17,0%)	82/235 (34,9%)	13/51 (25,5%)	7/48 (14,6%)
Ataki umiarkowane, n/N (%)	453/747 (60,6%)	135/235 (57,4%)	28/51 (54,9%)	21/48 (43,8%)
Ataki ciężkie, n/N (%)	162/747 (21,7%)	18/235 (7,7%)	10/51 (19,6%)	20/48 (41,7%)
Mediana czasu pomiędzy początkiem ataku a zastosowaniem leczenia (zakres) [godziny]^	5,88 (0,98-149,82)	5,87 (1,00-60,00)	4,28 (0,55-24,67)	3,15 (0,85-94,50)

* u trzech chorych wystąpiły 4 napady klasyfikowane jako „inne” (obrzęk wewnętrznej strony policzka nie uznany za obrzęk twarzy, obrzęk moszny oraz obrzęk okolicy odbytu), dlatego wartości w poszczególnych grupach nie sumują się do 1085;

^ informacje o tym czasie nie były dostępne dla 3 ataków jamy brzusznej, 1 ataku obwodowego oraz jednego ataku twarzy.

1.5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu IMPACT1 chorych przydzielono do trzech grup leczenia – C1-INH w dawce 20 U/kg masy ciała (C1-INH 20, dawka zalecana według charakterystyki produktu leczniczego), C1-INH w dawce 10 U/kg masy ciała (C1-INH 10) oraz do grupy placebo. Leki te podawano w pojedynczym wlewie dożylnym, w celu leczenia pojedynczego ataku obrzęku. Podawane placebo było dopasowane pod względem objętości i wyglądu zewnętrznego. Po czterech godzinach od podania pierwszej dawki leku, jeżeli nie nastąpiła wystarczająca poprawa objawów, chorzy mógł otrzymać kolejną dawkę ocenianego leku z utrzymaniem zaślepienia, określaną leczeniem „ratunkowym”. Chorzy z grupy placebo otrzymywali leczenie ratunkowe w postaci C1-INH w dawce 20 U/kg masy ciała, chorzy z grupy C1-INH 10

w dawce 10 U/kg, natomiast chorzy z grupy C1-INH 20 jako leczenie ratunkowe otrzymywali placebo. Jako dodatkowe leczenie, chorzy mogli otrzymać leki przeciwbólowe, przeciwwymiotne, mogli również otrzymać C1-INH bez zaślepienia, a także świeżo mrożone preparaty osocza. Szczegóły interwencji zastosowanej w badaniu *IMPACT1* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbie *IMPACT1* – opis interwencji.

C1-INH 20	C1-INH 10	placebo	Leczenie dodatkowe
C1-INH (Berinert, CSL Behring) w dawce 20 U/kg mc., w pojedynczym wlewie dożylnym	C1-INH (Berinert, CSL Behring) w dawce 10 U/kg mc., w pojedynczym wlewie dożylnym	placebo dopasowane do podawanych aktywnych interwencji	leki przeciwbólowe, przeciwwymiotne, C1-INH podawane bez zaślepienia (<i>open label treatment</i>) oraz świeżo mrożone preparaty osocza

W publikacji przedstawiającej wyniki badania *IMPACT1* podano, że leczenie ratunkowe otrzymało więcej chorych z grupy placebo (57,1%) niż z grupy otrzymujących C1-INH w dawce 20 U/kg masy ciała (18,6%) oraz w dawce 10 U/kg masy ciała (33,3%). W obu tych przypadkach obserwowane różnice były znamienne statystycznie, więc lek istotnie zmniejszał ryzyko konieczności zastosowania leczenia ratunkowego w porównaniu do grupy placebo, odpowiednio RR = 0,33 (95% CI: 0,16; 0,62), NNT = 3 (95% CI: 2; 6) oraz RR = 0,57 (95% CI: 0,33; 0,93); NNT = 5 (95% CI: 3; 34). Dane na temat konieczności zastosowania leczenia ratunkowego zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 13. Odsetek chorych, u których było konieczne zastosowanie leczenia ratunkowego; badanie *IMPACT1*.

	n (%)		RR (95% CI)
	Interwencja	Kontrola placebo (N = 42)	
C1-INH 20 (N = 43)	8* (18,6%)	24* (57,1%)	0,33 (0,16; 0,62); NNT = 3 (2; 6)
C1-INH 10 (N = 40)	13 (33,3%)		

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku fazy dodatkowej badania (*IMPACT2*) wszyscy chorzy otrzymywali C1-INH w dawce 20 U/kg masy ciała. Niektóre ataki mogły być leczone kolejną dawką tego leku: maksymalnie do 60 U/kg dla całkowitej dawki zastosowanej w leczeniu pojedynczego ataku. Dodatkową dawkę zastosowano u 6 chorych z obrzękiem jamy brzusznej (12 przypadków ataków), więc pojedyncza dawka leku była wystarczająca do leczenia 1073 na 1085 odnotowanych napadów obrzęku (99%).

1.5.4 Skuteczność kliniczna

Głównym punktem końcowym badania *IMPACT1* był czas od rozpoczęcia terapii do początku ustępowania objawów HAE (na podstawie kwestionariusza nasilenia objawów notowanych przez chorego określonych odstępach czasu). Dodatkowymi punktami końcowymi były: czas do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów HAE, odsetek chorych ze zwiększeniem intensywności objawów w czasie 2-4 godzin od podania leku (w porównaniu do wartości wyjściowej, dla przynajmniej 1-go wyjściowo obecnego objawu), liczba przypadków wymiotów w ciągu 4 godzin od rozpoczęcia leczenia oraz ocena bezpieczeństwa, w obrębie której analizowano działania niepożądane (występujące do 9 dni po podaniu leku), poważne działania niepożądane (występujące do 12 dni po podaniu leku), parametry życiowe (temperatura, ciśnienie tętnicze, częstość oddechu oraz skurczów serca) przed i po 24 godzinach od podania leku, zakażenia wirusowe (HIV typu 1 oraz 2, wirusy zapalenia wątroby, wirus B19) przed leczeniem i do 12 tygodni od podania leku.

W tabeli poniżej zestawiono definicje punktów końcowych rozpatrywanych w badaniu *IMPACT1*.

Tabela 14. Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu *IMPACT1*.

	Punkt końcowy	Definicja
Główny	Czas do początku ustępowania objawów HAE	Określenie początku ustępowania objawów na podstawie odpowiedzi chorego na standardowe pytania zadawane w określonych odstępach czasu
	Czas do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów HAE	nie przedstawiono
Dodatkowe	Nasilenie intensywności objawów	pogorszenie objawów, nasilenie ich intensywności w czasie 2-4 godzin od podania leku (w porównaniu do wartości wyjściowej, dla przynajmniej 1-go wyjściowo obecnego objawu)
	Liczba przypadków wymiotów	nie przedstawiono

Analizę statystyczną dla głównego punktu końcowego wykonano przy użyciu testu Wilcoxon'a dla par obserwacji (test jednostronny, porównujący mediany w obu analizowanych grupach), zakładając $p = 0,024$. Dla oceny dodatkowych punktów końcowych użyto tej samej metody, zakładając $p = 0,05$ (dla testu jednostronnego). Autorzy badania przedstawili wyniki oceny statystycznej jedynie dla porównania C1-INH 20 U/kg mc. (która jest zalecaną do stosowania dawką) z grupą placebo.

Dodatkową analizę oceniającą wpływ czasu od wystąpienia ataku do czasu rozpoczęcia leczenia na jego efektywność wykonano w populacji 83 chorych z badania *IMPACT1* (publikacja *Craig 2013*). Nie stwierdzono znamienych różnic w charakterystykach klinicznych oraz demograficznych chorych leczonych w ciągu pierwszych 6 godzin od wystąpienia ataku, oraz chorych leczonych po upływie tego

czasu. W przypadku badania *IMPACT2* uwzględniono w tej analizie 56 chorych, u których odnotowano łącznie 1073 ataki HAE.

1.5.4.1 Czas do początku ustępowania objawów HAE

Czas do początku ustępowania objawów HAE był główną miarą skuteczności w badaniu *IMPACT1*, jednak w publikacji opisującej to badanie nie sprecyzowano dokładnie kryteriów poprawy objawów. Podano jedynie, że poprawę obrzęku stwierdzano na podstawie standardowych pytań stawianych chorym w odpowiednich odstępach czasu, do 24 godzin po podaniu leku. W celu umocnienia wnioskowania statystycznego odnośnie obserwowanych różnic, przyjęto 24 godziny jako czas do początku ustępowania objawów HAE u chorych, którzy otrzymali leczenie ratunkowe, lub chorych którzy otrzymali leki przeciwbólowe, przeciwwymiotne, C1-INH bez zaślepienia albo świeżo mrożone osocze w ciągu pierwszych 4 godzin od momentu podania leku. Odsetek chorych, u których przyjęto 24 godziny jako czas do początku ustąpienia objawów wynosił 14% (n = 6) w grupie C1-INH 20, 28,2% (n = 11) w grupie C1-INH 10 oraz 40,5% (n = 17) w grupie placebo.

Wyniki dla opisywanego punktu końcowego przedstawiono zarówno dla populacji ogólnej, jak również dla chorych wyróżnionych pod względem umiejscowienia obrzęku (obrzęki jamy brzusznej, twarzy) oraz stopnia ich nasilenia (obrzęki o umiarkowanym oraz ciężkim nasileniu). Ponadto w publikacji *Schneider 2013* przedstawiono wyniki w podziale na wyróżnione grupy wiekowe: chorych w wieku 10-18 lat, 18-< 65 lat oraz chorych w wieku 65 lat lub więcej. Wyniki zostały przedstawione zarówno jako średnie (SD), jak też i mediany (zakres) – istotność statystyczną różnic wobec grupy placebo oceniano jedynie dla dawki 20 U/kg masy ciała, dla median. Dane uzyskane z analizowanych badań zestawiono w tabelach poniżej.

Populacja ogólna

Tabela 15. Czas do początku ustępowania objawów HAE; populacja ogólna; badanie *IMPACT1*.

	C1-INH 20		C1-INH 10		placebo		Istotność statystyczna różnic C1-INH 20 vs placebo
	N	Oceniany parametr	N	Oceniany parametr	N	Oceniany parametr	
średnia (SD) [godziny]		3,89 (8,202)		7,47 (10,513)		10,27 (11,481)	-
mediana (zakres) [godziny]	43	0,50 (0,17-24,00)	39	1,17 (0,17-24,00)	42	1,50 (0,20-24,00)	p = 0,0025

W populacji ogólnej, średni czas do początku ustępowania objawów w przypadku grupy C1-INH1 wyniósł 3,89 (8,202) godziny i był dużo niższy w porównaniu do wyniku w grupie C1-INH 10 (7,47 [SD: 10,513] godziny) oraz grupie placebo (10,27 [SD: 11,481]). W porównaniu do grupy kontrolnej, mediana czasu do początku ustępowania objawów wyniosła w grupie otrzymującej lek w dawce 20 U/kg masy ciała 0,50 (zakres: 0,17-24,00) vs 1,50 (zakres: 0,20-24,00) godziny i czas ten był znamienne krótszy u chorych otrzymujących opisywany lek ($p = 0,0025$). Po godzinie od podania leku, więcej niż 75% chorych leczonych C1-INH w dawce 20 U/kg masy ciała miało pierwsze oznaki poprawy objawów choroby, w porównaniu do około 40% chorych otrzymujących placebo. W analizie mającej na celu określenie rekomendowanej dawki leku, czas do początku ustępowania objawów choroby w grupie C1-INH 20 był znamienne ($p = 0,048$) krótszy w porównaniu do grupy C1-INH 10, z kolei nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupą C1-INH 10 a placebo ($p = 0,2731$).

Podgrupy wyróżnione pod względem obszaru obrzęku

Tabela 16. Czas do początku ustępowania objawów HAE; podgrupy wyróżnione pod względem obszaru obrzęku; badanie IMPACT1.

		C1-INH 20		C1-INH 10		placebo	
		N	Oceniany parametr	N	Oceniany parametr	N	Oceniany parametr
Chorzy z obrzękami jamy brzusznej							
średnia (SD) [godziny]			3,37 (7,659)		7,59 (10,680)		8,59 (11,083)
mediana (zakres) [godziny]	34		0,50 (0,17-24,00)	31	1,17 (0,17-24,00)	33	1,25 (0,20-24,00)
Chorzy z obrzękami twarzy							
średnia (SD) [godziny]			5,89 (10,274)		7,02 (10,531)		15,47 (11,802)
mediana (zakres) [godziny]	9		0,92 (0,25-24,00)	8	1,32 (0,50-24,00)	8	24,00 (0,25-24,00)

W podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie obszaru obrzęku uzyskano podobne wyniki, co w populacji ogólnej. U chorych z obrzękami jamy brzusznej średni czas do początku ustępowania objawów w grupach C1-INH 20, C1-INH 10 oraz placebo wyniósł odpowiednio 3,37 (SD: 7,659), 7,59 (SD: 10,680) oraz 8,59 (SD: 11,083) godziny. Odpowiednio mediany wyniosły 0,50 (zakres: 0,17-24,00), 1,17 (zakres: 0,17-24,00) oraz 1,25 (zakres: 0,20-24,00) godziny. Analogiczne wyniki w przypadku obrzęków twarzy wyniosły 5,89 (SD: 10,274), 7,02 (SD: 10,531) oraz 15,47 (SD: 11,802) godziny dla wartości średnich, a także 0,92 (zakres: 0,25-24,00), 1,32 (zakres: 0,50-24,00) oraz 24,00 (zakres: 0,25-24,00) godziny dla wartości median. Nie udało się potwierdzić znamiennej statystycznej różnic

w efektywności leczenia ataków z obrzękiem jamy brzusznej oraz twarzy (w publikacji nie przedstawiono szczegółowych wyników dla tej analizy, niemniej czas do początku ustępowania obrzęków okolicy twarzy był liczbowo dłuższy niż w przypadku jamy brzusznej).

Podgrupy wyróżnione pod względem intensywności objawów

Tabela 17. Czas do początku ustępowania objawów HAE; podgrupy wyróżnione pod względem intensywności objawów, badanie IMPACT1.

		C1-INH 20		C1-INH 10		placebo		Istotność statystyczna różnic C1-INH 20 vs placebo
		N	Oceniany parametr	N	Oceniany parametr	N	Oceniany parametr	
Chorzy z umiarkowanym nasileniem obrzęku								
średnia (SD) [godziny]			4,95 (9,259)		8,12 (10,885)		8,92 (11,204)	-
mediana (zakres) [godziny]	27		0,78 (0,17-24,00)	32	1,13 (0,22-24,00)	26	1,33 (0,25-24,00)	-
Chorzy z ciężkim nasileniem obrzęku								
średnia (SD) [godziny]			2,11 (5,862)		4,50 (8,682)		12,44 (11,953)	-
mediana (zakres) [godziny]	16		0,50 (0,17-24,00)	7	1,35 (0,17-24,00)	16	13,50 (0,20-24,00)	-

Wyjściowe nasilenie intensywności obrzęku nie miało dużego wpływu na efektywność C1-INH - wyniki uzyskane w podgrupach chorych z umiarkowanym oraz ciężkim nasileniem obrzęku były zbliżone do tych obserwowanych w populacji ogólnej, choć efekt leczenia u chorych z ciężkim nasileniem objawów był większy niż u chorych z nasileniem umiarkowanym. Średni czas do początku ustępowania objawów choroby wyniósł 4,95 (SD: 9,259) godziny w grupie C1-INH 20, 8,12 (SD: 10,885) godzin w grupie C1-INH 10 oraz 8,92 (SD: 11,204) godzin u chorych umiarkowanym natężeniem objawów; korespondujące wartości median wyniosły 0,78 (zakres: 0,17-24,00), 1,13 (zakres: 0,17-24,00) oraz 1,33 (zakres: 0,25-24,00). U chorych z ciężkim nasileniem objawów choroby, średni czas do początku ustępowania obrzęku wyniósł 2,11 (SD: 5,862) u chorych otrzymujących C1-INH w dawce 20 U/kg masy ciała, 4,50 (SD: 8,682) u chorych leczonych C1-INH w dawce 10 U/kg masy ciała oraz 12,44 (SD: 11,953) u chorych z grupy kontrolnej. Mediany czasu do początku ustępowania objawów wyniosły odpowiednio w tych grupach 0,50 (zakres: 0,17-24,00), 1,35 (zakres: 0,17-24,00) oraz 13,50 (zakres: 0,20-24,00) godzin. Test interakcji nie wykazał znamienych statystycznie zależności pomiędzy efektywnością leczenia umiarkowanych oraz ciężkich ataków ($p = 0,463$).

Podgrupy wyróżnione pod względem wieku*Tabela 18. Czas do początku ustępowania objawów HAE; podgrupy wyróżnione pod względem wieku, badanie IMPACT1.*

Podgrupa	C1-INH 20	
	N	mediana (zakres) [godziny]
Chorzy w wieku 10-18 lat	7	0,42 (0,17-24,00)
Chorzy w wieku 18-< 65 lat	33	0,68 (0,23-24,00)
Chorzy w wieku ≥ 65 lat	3	0,48 (0,17-1,00)

W badaniu *Schneider 2013*, gdzie przedstawiono wyniki w podziale na poszczególne grupy wiekowe, podano jedynie mediany czasu do początku ustępowania objawów tylko dla grupy otrzymującej C1-INH w dawce 20 U/kg masy ciała. U chorych w wieku 10-18 lat, mediana ta wyniosła 0,42 (zakres: 0,17-24,00), co było wynikiem podobnym do tego uzyskanego w populacji ogólnej i świadczyło o podobnej efektywności leku u dzieci, co w całej leczonej populacji. Mediany w pozostałych grupach wiekowych również były zbliżone do wyniku obserwowanego dla populacji ogólnej i wyniosły 0,68 (zakres: 0,23-24,00) godziny u chorych w wieku 18-< 65 lat oraz 0,48 (zakres: 0,17-1,00) u chorych w wieku 65 lat lub więcej.

Podgrupy wyróżnione pod względem czasu od pojawienia się ataku choroby do rozpoczęcia leczenia

W publikacji *Craig 2013* przedstawiono dodatkowo informacje o skuteczności C1-INH 20 U/kg masy ciała u chorych leczonych do 6 godzin od momentu ataku choroby, oraz po okresie 6 godzin (analiza w przeliczeniu na liczbę ataków). Mediana czasu do początku ustępowania objawów choroby wyniosła w tych grupach odpowiednio 0,50 (zakres: 0,17; 1,25) oraz 0,52 (zakres: 0,23; 5,77) godziny w porównaniu do 3,00 (zakres: 0,20; 5,90) oraz 0,98 (zakres: 0,25; 5,00). W przypadku leczenia do 6 godzin po wystąpieniu ataku, początek ustępowania objawów następował znamienne szybciej u chorych otrzymujących C1-INH 20 U/kg masy ciała w porównaniu do placebo – HR = 3,36 (95% CI: 1,69; 6,68), więc krótszy czas do rozpoczęcia leczenia był czynnikiem predykcyjnym powodzenia leczenia. Jeśli lek podawano po 6 godzinach od wystąpienia ataku, nie stwierdzano znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami: 1,18 (95% CI: 0,62; 2,26). Wyniki uzyskane z publikacji *Craig 2013* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Czas do początku ustępowania objawów HAE; analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem czasu od pojawienia się ataku choroby do rozpoczęcia leczenia; badanie IMPACT1; publikacja Craig 2013.

Podgrupa chorych	Mediana czasu (zakres) [godziny]		Istotność statystyczna różnic C1-INH 20 vs placebo HR (95% CI)
	C1-INH 20	placebo	
< 6 godzin od wystąpienia ataku do rozpoczęcia leczenia (n = 20 vs n = 24)	0,50 (0,17-1,25)	3,00 (0,20-5,90)	3,362 (1,692; 6,679); IS
≥ 6 godzin od wystąpienia ataku do rozpoczęcia leczenia (n = 22 vs n = 17)	0,52 (0,23; 5,77)	0,98 (0,25; 5,00)	1,183 (0,620; 2,257); NS

NS nieistotne statystycznie;
 IS istotne statystycznie.

Analiza alternatywnych definicji głównego punktu końcowego

W publikacji *Bernstein 2011* wykonano porównanie głównego punktu końcowego badania *IMPACT1* (czyli czasu do początku ustępowania objawów choroby) z alternatywnymi punktami końcowymi, w celu oceny zasadności wyboru takiego właśnie parametru jako głównego punktu końcowego. Wyniki dla głównego punktu końcowego oraz poszczególnych alternatywnych punktów końcowych z badania *IMPACT1* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Dodatkowe punkty końcowe oceniane w populacji badania *IMPACT1*; publikacja *Bernstein 2011*.

Punkt końcowy	Mediana czasu (zakres) [godziny]			Istotność statystyczna różnic C1-INH 20 vs placebo
	C1-INH 20 (N = 34)	C1-INH 10 (N = 31)	placebo (N = 33)	
Czas do początku ustępowania objawów choroby (główny punkt końcowy badania <i>IMPACT1</i>)	0,500 (0,17-5,22)	1,083 (0,17-6,47)	1,233 (0,20-5,13)	-0,442 (-1,1; -0,034); p = 0,009
Czas do pierwszego zmniejszenia intensywności któregośkolwiek z objawów choroby	0,500 (0,25-5,22)	0,500 (0,25-5,08)	0,467 (0,23-4,67)	-0,017 (-0,5; 0,017); p = 0,173
Czas do zmniejszenia sumy wyniku oceny intensywności wszystkich objawów	0,500 (0,25-5,22)	0,500 (0,25-5,08)	0,625 (0,23-4,67)	-0,083 (-0,53; 0,017); p = 0,109
Czas do zmniejszenia intensywności ostatniego z obecnych objawów	0,508 (0,25-5,58)	1,617 (0,25-6,78)	1,583 (0,25-6,72)	-0,583 (-1,7; -0,133); p = 0,0036

W przypadku alternatywnych definicji głównego punktu końcowego, obserwowano podobne wartości median czasu do ich wystąpienia w przypadku zastosowania leku w dawce 20 U/kg masy ciała co w głównym punkcie końcowym badania *IMPACT1*, dla pozostałych grup wyniki różniły się pomiędzy poszczególnymi definicjami. Najlepszą korelację stwierdzono w przypadku czasu do zmniejszenia intensywności ostatniego z obecnych objawów (współczynnik korelacji $r = 0,77$), i dla tego punktu

końcowego różnice wobec grupy kontrolnej (C1-INH 20 vs placebo) okazały się znamienne statystycznie ($p = 0,0036$): $-0,583$ (95% CI: $-1,7$; $-0,0036$). Analiza potwierdziła trafność wyboru czasu do początku ustępowania objawów choroby jako głównego punktu końcowego badania *IMPACT1*.

1.5.4.2 Czas do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów HAE

W badaniu *IMPACT1* oceniono czas do ustąpienia wszystkich objawów HAE (w tym również bólu) w populacji ogólnej, natomiast dodatkowe wyniki w podziale ze względu na wiek ocenianych chorych przedstawiono w publikacji *Schneider 2013*. Dane na temat tego punktu końcowego zestawiono w tabelach poniżej.

Populacja ogólna

Tabela 21. Czas do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów HAE; populacja ogólna; badanie *IMPACT1*.

	C1-INH 20		C1-INH 10		placebo		Istotność statystyczna różnic C1-INH 20 vs placebo
	N	Oceniany parametr	N	Oceniany parametr	N	Oceniany parametr	
średnia (SD) [godziny]		81,84 (314,347)		216,06 (494,230)		125,08 (382,815)	-
mediana (zakres) [godziny]	43	4,92 (0,47-1486,17)	39	20,00 (0,47-1486,17)	42	7,79 (0,33-1486,17)	p = 0,0237

W populacji ogólnej badania *IMPACT1* średni czas do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów HAE był krótszy u chorych otrzymujących lek w dawce 20 U/kg, gdzie wyniósł 81,84 (SD: 314,347) godzin, w porównaniu do 125,08 (SD: 382,815) godzin w grupie placebo; najdłuższy czas do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów zaobserwowano natomiast u chorych otrzymujących C1-INH w dawce 10 U/kg masy ciała i wyniósł on średnio 216,06 (SD: 494,230). Mediana czasu do całkowitego ustąpienia objawów HAE u chorych z grupy C1-INH 20 w porównaniu do grupy placebo wyniosła 4,92 (zakres: 0,47-1486,17) vs 7,79 (zakres: 0,33-1486,17) i skrócenie czasu ustąpienia objawów obserwowane w przypadku zastosowania C1-INH było znamienne statystycznie ($p = 0,0237$). Dla grupy otrzymującej C1-INH w dawce 10 U/kg masy ciała, mediana tego czasu wyniosła 20,00 (zakres: 0,47-1486,17) godzin, co może być wynikiem podawania dodatkowego leczenia ratunkowego.

U chorych z obrzękami jamy brzusznej oraz twarzy leczonymi C1-INH w dawce 20 U/kg masy ciała, nie stwierdzono nawrotu ataku (czyli wystąpienia kolejnego ataku przed ustąpieniem objawów aktualnie trwającego). U jednego chorego brak było danych odnośnie czasu do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów dla 1. ataku, a kolejny nastąpił 7 dni później. Z uwagi na fakt, że czas połowicznej elimi-

nacji tego leku wynosi około 36 godzin, kolejny atak nie mógł być wynikiem nieefektywnego leczenia wcześniejszego napadu.

Podgrupy wyróżnione pod względem wieku

Tabela 22. Czas do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów HAE; podgrupy wyróżnione pod względem wieku, badanie IMPACT1.

Podgrupa	C1-INH 20	
	N	mediana (zakres) [godziny]
Chorzy w wieku 10-18 lat	7	8,08 (0,83-52,0)
Chorzy w wieku 18-< 65 lat	33	5,35 (0,47-1486)
Chorzy w wieku ≥ 65 lat	3	2,98 (0,83-4,00)

U dzieci (wiek 10-18 lat) mediana czasu do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów HAE była niemal dwukrotnie większa niż w populacji ogólnej i wyniosła 8,08 (zakres: 0,83-52,0) godzin. W przypadku chorych z przedziału wiekowego 18-< 65 lat mediana ta wyniosła 5,35 (zakres: 0,47-1486), natomiast u chorych w wieku 65 lat lub więcej mediana czasu do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów obrzęku wyniosła 2,98 (zakres: 0,83-4,00).

Podgrupy wyróżnione pod względem czasu od pojawienia się ataku choroby do rozpoczęcia leczenia

W publikacji *Craig 2013* przedstawiono dodatkowo informacje o skuteczności C1-INH 20 U/kg masy ciała u chorych leczonych do 6 godzin od momentu ataku choroby, oraz po czasie 6 godzin (analiza w przeliczeniu na liczbę ataków). Mediana czasu do ustąpienia wszystkich objawów choroby wyniosła w tych grupach odpowiednio 2,78 (zakres: 0,83; 52,00) vs 7,85 (zakres: 0,47; 81,53) godziny w porównaniu do 8,04 (zakres: 0,33; 76,98) oraz 6,17 (zakres: 0,85-104,92). W przypadku leczenia do 6 godzin po wystąpieniu ataku, całkowite ustąpienie objawów następowało znamiennej szybciej u chorych otrzymujących C1-INH 20 U/kg masy ciała w porównaniu do placebo – HR = 4,30 (95% CI: 2,10; 8,82). Podanie leku po 6 godzinach od początku występowania objawów nie skutkowało znaczącymi różnicami pomiędzy analizowanymi grupami: HR = 1,61 (95% CI: 0,80; 3,24). Wyniki uzyskane z publikacji *Craig 2013* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Czas do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów HAE; analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem czasu od pojawienia się ataku choroby do rozpoczęcia leczenia; badanie IMPACT1; publikacja Craig 2013.

Podgrupa chorych	Mediana czasu (zakres) [godziny]		Istotność statystyczna różnic C1-INH 20 vs placebo HR (95% CI)
	C1-INH 20 (N = 20)	placebo (N = 24)	
< 6 godzin od wystąpienia ataku do rozpoczęcia leczenia (n = 20 vs n = 24)	2,78 (0,83-52,00)	8,04 (0,33-76,98)	4,303 (2,098; 8,823); IS
≥ 6 godzin od wystąpienia ataku do rozpoczęcia leczenia (n = 22 vs n = 17)	7,85 (0,47-81,53)	6,17 (0,85-104,92)	1,609 (0,799; 3,239); NS

NS nieistotne statystycznie;
 IS istotne statystycznie.

1.5.4.3 Odsetek chorych z nasileniem intensywności objawów

W badaniu IMPACT1 autorzy przedstawili również liczbę oraz odsetek chorych, u których odnotowano pogorszenie intensywności objawów HAE w czasie 2-4 godzin po podaniu leku. Dane na temat opisywanego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Odsetek chorych z pogorszeniem intensywności objawów HAE; badanie IMPACT1.

	n (%)		RR (95% CI)
	Interwencja	Kontrola placebo (N = 42)	
C1-INH 20 (N = 43)	2 (4,7%)	13 (31,0%)	0,15 (0,04; 0,54); NNT = 4 (3; 10); p = 0,0014
C1-INH 10 (N = 40)	8 (20,5%)		0,65 (0,30; 1,35); NS

Odsetek chorych z pogorszeniem intensywności objawów HAE po 2-4 godzinach od podania leku wyniósł 4,7% u pacjentów otrzymujących C1-INH w dawce 20 U/kg masy ciała, natomiast w grupie leczonej 10 U/kg masy ciała odsetek ten był większy i wyniósł 20,5%. W obu tych grupach odsetki chorych z pogorszeniem objawów HAE były niższe niż w grupie placebo, w której odsetek ten wyniósł 31%. Ryzyko wystąpienia pogorszenia intensywności objawów HAE było znamienne niższe w grupie C1-INH 20 w porównaniu z placebo: RR = 0,15 (95% CI: 0,04; 0,54), p = 0,0014. Lecząc 4 chorych C1-INH 20 U/kg masy ciała zamiast placebo w określonym czasie, należy spodziewać się uniknięcia jednego dodatkowego przypadku pogorszenia objawów HAE, NNT = 4 (95% CI: 3; 10). Porównanie leku w dawce 10 U/kg masy ciała z placebo nie dało znamienych statystycznie rezultatów: RR = 0,65 (95% CI: 0,30; 1,35).

1.5.4.4 Liczba przypadków wymiotów

W poniższej tabeli przedstawiono dane na temat liczby przypadków wystąpienia wymiotów u chorych otrzymujących C1-INH oraz placebo, w trakcie 4 godzin po podaniu leku. Średnie oraz mediany tej liczby zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 25. Liczba epizodów wymiotów; badanie IMPACT1.

	Interwencja		Kontrola	Istotność statystyczna C1-INH 20 vs placebo
	C1-INH 20 (N = 43)	C1-INH 10 (N = 40)	placebo (N = 42)	
średnia (SD)	0,1 (0,41)	0,2 (0,77)	0,8 (2,59)	-
mediana (zakres)	0 (0-2)	0 (0-4)	0 (0-16)	p = 0,0329

Średnia liczba wymiotów odnotowanych w trakcie 4 godzin od podania leku wyniosła 0,1 (SD: 0,41) w grupie C1-INH 20 oraz 0,2 (SD: 0,77) i obie te wartości były niższe niż w grupie kontrolnej, gdzie średnia liczba wymiotów wyniosła 0,8 (SD: 2,59). Mediany liczby wymiotów w tych grupach wyniosły odpowiednio 0 (zakres: 0-2), 0 (zakres: 0-4) oraz 0 (zakres: 0-16). W przypadku porównania grupy C1-INH 20 z grupą placebo wykazano znamienne statystycznie różnice ($p = 0,0329$), co wskazuje na możliwość zmniejszenia objawów wymiotów podczas stosowania C1-INH.

1.5.5 Skuteczność kliniczna w dodatkowej fazie badania IMPACT1 (badanie IMPACT2)

W badaniu *IMPACT2* wszyscy chorzy otrzymywali C1-INH w zalecanej dawce 20 U/kg, natomiast 6 (10,5%) chorych wymagało podania kolejnej dawki leku w leczeniu łącznie 12 (1,1%) ataków choroby, więc całkowita otrzymana dawka mieściła się u nich w zakresie 40-60 U/kg masy ciała. Autorzy publikacji przedstawili wyniki w przeliczeniu na liczbę pacjentów oraz na liczbę leczonych ataków obrzęku. Dodatkowe wyniki dla chorych w określonych grupach wiekowych przedstawiono w publikacji *Schneider 2013*.

Populacja ogólna (analiza w przeliczeniu na liczbę chorych)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny skuteczności klinicznej w fazie *IMPACT2* w podziale na chorych ($n = 57$). Wyróżniono również podgrupy chorych z określoną lokalizacją ataków obrzęku (jama brzuszna, obwodowe, twarz, krtań).

Tabela 26. Skuteczność kliniczna w dodatkowej fazie badania *IMPACT1* (*IMPACT2*); populacja ogólna; analiza w przeliczeniu na liczbę chorych.

Wszyscy chorzy (n = 57)	Chorzy z obrzękiem jamy brzusznej (n = 51)	Chorzy z obrzękiem obwodowym (n = 30)	Chorzy z obrzękiem okolicy twarzy (n = 21)	Chorzy z obrzękiem krtani (n = 16)
Czas do początku ustępowania objawów choroby; mediana (zakres) [godziny]				
0,46 (0,17-497,0*) (95% CI: 0,39; 0,53)	0,39 (0,17-497,0*) (95% CI: 0,33; 0,48)	0,43 (0,17-27,16) (95% CI: 0,29; 0,55)	0,48 (0,10-5,61) (95% CI: 0,25; 0,79)	0,44 (0,20-1,25) (95% CI: 0,31; 0,69)
Liczba chorych z pierwszymi oznakami ustępowania objawy choroby w okresie < 1 godziny; n (%)				
51 (89,5%)	49 (96,1%)	27 (90,0%)	18 (85,7%)	14 (87,5%)
Liczba chorych z pierwszymi oznakami ustępowania objawy choroby w okresie < 4 godziny; n (%)				
55 (96,5%)	50 (98,0%)	29 (96,7%)	20 (95,2%)	16 (100%)
Czas do całkowitego ustąpienia objawów choroby; mediana (zakres) [godzina]				
15,48 (0,64-497,0*) (95% CI: 11,64; 21,59)	12,75 (0,64-497,0*) (95% CI: 8,19; 15,19)	22,73 (5,07-497,0*) (95% CI: 18,73; 27,16)	26,63 (0,95-61,83) (95% CI: 7,38; 43,01)	5,79 (0,63-48,25) (95% CI: 2,05; 25,90)

* w przypadku jednego chorego badania genetyczne nie potwierdziły obecności HAE i został on wykluczony z badania po otrzymaniu 1 dawki leku (obrzęk jamy brzusznej); wartość 497 godzin dotyczyła czasu do całkowitego ustąpienia objawów choroby u tego chorego, jednak dodatkowo została wykorzystana jako konserwatywna wartość w przypadku imputacji brakujących danych.

Ogółem, czas do początku ustępowania objawów choroby w fazie dodatkowej *IMPACT2* był zbliżony do tego obserwowanego w głównej fazie badania, a jego mediana dla wszystkich chorych wyniosła 0,46 godziny (95% CI: 0,39; 0,53). Mediany w poszczególnych podgrupach wyróżnionych na podstawie umiejscowienia obrzęku były zbliżone do tej obserwowanej dla całej grupy, i mieściły się w zakresie od 0,39 do 0,48 godziny (95% CI odpowiednio 0,33; 0,48 oraz 0,25; 0,79), przy czym najdłuższe były dla obrzęków okolicy twarzy oraz krtani.

U przeważającego odsetka chorych pierwsze oznaki ustępowania obrzęku wystąpiły już w czasie pierwszej godziny od podania leku (89,5%): najczęściej taka szybka poprawa dotyczyła chorych z obrzękiem jamy brzusznej (96,1%), natomiast chorzy z obrzękiem okolicy twarzy nieco rzadziej uzyskiwali poprawę w ciągu pierwszej godziny, w 85,7% przypadków. Po czterech godzinach od podania leku niemal u wszystkich chorych (96,5%, z wyjątkiem dwóch przypadków) zaobserwowano pierwsze oznaki ustępowania objawów choroby.

Czas do całkowitego ustąpienia objawów choroby był dłuższy niż obserwowany w fazie głównej badania – jego mediana dla wszystkich chorych z próby *IMPACT2* wyniosła 15,48 godziny (zakres: 0,64-497,0). Najkrótszy czas do całkowitego ustąpienia objawów odnotowano u chorych z obrzękiem krtani – mediana tego czasu wyniosła 5,79 godziny (zakres: 0,63-48,25), natomiast najdłużej ustępowały obrzęki w okolicy twarzy – mediana czasu do ich ustąpienia wyniosła 26,63 (zakres: 0,95-61,83) godzin. Obrzęki obwodowe również ustępowały dłużej w porównaniu do tych zlokalizowanych w obszarze

rze jamy brzusznej lub krtani – mediana czasu do całkowitego ustąpienia objawów w przypadku chorych z obrzękami obwodowymi wynosiła 22,73 (zakres: 5,07-497,0).

Populacja ogólna (analiza w przeliczeniu na liczbę ataków choroby)

W poniższej tabeli zebrano z kolei punkty końcowe oceniane w badaniu *IMPACT2*, przedstawiając analizę na podstawie liczby leczonych ataków obrzęku, również w podziale na miejsce występowania poszczególnych ataków.

Tabela 27. Skuteczność kliniczna w dodatkowej fazie badania *IMPACT1 (IMPACT2)*; analiza w przeliczeniu na liczbę ataków choroby.

Wszystkie ataki obrzęku (n = 1085 [^])	Ataki z obrzękiem jamy brzusznej (n = 747)	Ataki z obrzękiem obwodowym (n = 235)	Ataki z obrzękiem twarzy (n = 51)	Ataki z obrzękiem krtani (n = 48)
Czas do początku ustępowania objawów choroby; mediana (zakres) [godziny]				
0,37 (0,05-497,0*)	0,32 (0,05-497,0*)	0,50 (0,07-31,37)	0,40 (0,08-15,33)	0,25 (0,10-1,25)
Liczba ataków z pierwszymi oznakami ustępowania objawy choroby w okresie < 1 godziny; n (%)				
1011 (93,2%)	716 (95,9%)	204 (86,8%)	42 (82,4%)	45 (93,8)
Liczba ataków z pierwszymi oznakami ustępowania objawy choroby w okresie < 4 godziny; n (%)				
1076 (99,2%)	746 (99,9%)	228 (97,0)	50 (98,0%)	48 (100%)
Czas do całkowitego ustąpienia objawów choroby; mediana (zakres) [godzina]				
14,28 (0,17-497,0*)	10,45 (0,18-497,0*)	23,48 (0,17-497,0*)	28,33 (0,87-107,9)	8,38 (0,63-61,83)
Liczba napadów wymagających podania kolejnej dawki leku; n (%)				
12 (1,1%)	12 (1,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Liczba nawracających napadów (pojawiających się przed całkowitym ustąpieniem aktualnych); n (%)				
1 (< 0,1%)	1 (0,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

* w przypadku jednego chorego badania genetyczne nie potwierdziły obecności HAE i został on wykluczony z badania po otrzymaniu 1 dawki leku (obrzęk jamy brzusznej); wartość 497 godzin dotyczyła czasu do całkowitego ustąpienia objawów choroby u tego chorego, jednak dodatkowo została wykorzystana jako konserwatywna wartość w przypadku imputacji brakujących danych;

[^] u 3 chorych wystąpiły 4 napady klasyfikowane jako „inne”, dlatego wartości w poszczególnych grupach nie sumują się do 1085.

Mediany czasu do początku ustępowania objawów choroby były małe; dla wszystkich ataków obrzęku wartość ta wyniosła 0,37 godziny (zakres: 0,05-497,0). Najniższą wartość odnotowano dla ataków obrzęku krtani, 0,25 (zakres: 0,10-1,25), natomiast najwyższą dla ataków obrzęków obwodowych – 0,50 (zakres: 0,07-31,37) godziny.

Spośród wszystkich ataków (n = 1085), w większości (93,2%) obserwowano pierwsze oznaki ustępowania objawów choroby w czasie poniżej 1 godziny, natomiast w przypadku 99,9% ataków początek ustępowania objawów choroby obserwowano w ciągu pierwszych czterech godzin od podania leku.

Rozpatrując miejsce obrzęku, najpóźniej ustępowały obrzęki okolicy twarzy oraz obwodowe – w ciągu 1 godziny od podania leku początek ustępowania objawów stwierdzono odpowiednio u 82,4% oraz 86,8% chorych. W przypadku pozostałych grup w ponad 90% przypadków początek ustępowania objawów obserwowano w okresie 1 godziny od podania leku.

Mediana czasu do całkowitego ustąpienia objawów choroby dla wszystkich napadów wyniosła 14,28 (zakres: 0,17-497,0). Najdłużej ustępowały obrzęki twarzy oraz obwodowe – mediana czasu do ich całkowitego ustąpienia wyniosła odpowiednio 28,33 (zakres: 0,87-107,9) oraz 23,48 (zakres: 0,17-31,37) godziny, natomiast najszybciej zanikały obrzęki krtani, już po okresie 8,38 (zakres: 0,63-61,83) godziny.

W próbie *IMPACT2*, w przypadku 1 ataku (< 0,1% wszystkich ataków) obrzęku jamy brzusznej odnotowano nawracający atak (czyli pojawiający się przed ustąpieniem objawów aktualnie ocenianego).

Konieczność podania kolejnej dawki leku

Spośród wszystkich 1085 odnotowanych ataków obrzęku, 12 (1,1%) wymagało podania kolejnej dawki leku (do maksymalnie 60 U/kg masy ciała). Wszystkie te ataki były zlokalizowane w okolicy jamy brzusznej i dotyczyły 6 (10,5%) chorych. Podanie kolejnej dawki w 4 przypadkach ataku spowodowane było nasileniem objawów po początkowej poprawie (zdarzenia raportowane jako działania niepożądane), natomiast w 8 przypadkach ataku z powodu zbyt wolnego (w odczuciu chorych) ustępowania objawów choroby. Czas do całkowitego ustąpienia objawów choroby dla tych ataków był dłuższy niż 24 godziny, natomiast czas do początku ustępowania objawów choroby mieścił się w zakresie od 0,18 do 0,75 godziny (z wyjątkiem jednego napadu, gdzie czas ten wyniósł 3,25 godziny). Żaden z ataków wymagających dodatkowych dawek C1-INH nie był związany z działaniami niepożądanymi związanymi z lekiem.

Podgrupy wyróżnione pod względem wieku

Dodatkowo, w publikacji *Schneider 2013* przedstawiono wyniki fazy dodatkowej *IMPACT2* w podziale na podgrupy wiekowe: dzieci od 10 do 18 lat oraz dorosłych (18-< 65 lat). Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Skuteczność kliniczna w dodatkowej fazie badania IMPACT1 (IMPACT2); podgrupy chorych wyróżnione pod względem wieku (publikacja Schneider 2013).

Grupa chorych	C1-INH 20			
	N	w przeliczeniu na liczbę chorych	N	w przeliczeniu na liczbę ataków obrzęków
Czas do początku ustępowania objawów choroby; mediana (zakres) [godziny]				
10-18 lat	9	0,49 (0,24-1,65)	115	0,48 (0,05-17,75)
18-< 65 lat	48	0,45 (0,17-497,0)	970	0,35 (0,07-497)
Czas do całkowitego ustąpienia objawów choroby; mediana (zakres) [godzina]				
10-18 lat	9	14,1 (1,85-23,3)	115	12,0 (0,70-71,7)
18-< 65 lat	48	15,9 (0,64-497,0)	970	14,5 (0,17-497,0)

Skuteczność C1-INH była zbliżona u dzieci (10-18 lat) oraz u dorosłych (18-< 65 lat): mediana czasu do początku ustępowania choroby wyniosła w tych grupach odpowiednio 0,49 (zakres: 0,24-1,65) oraz 0,45 (zakres: 0,17-497,0) godziny w przypadku analizy w przeliczeniu na liczbę chorych (wyniki w przeliczeniu na liczbę ataków obrzęku były podobne). Podobnie, czas do całkowitego ustąpienia objawów choroby był zbliżony w obu tych grupach, a jego mediana (w przeliczeniu na liczbę chorych) wyniosła 14,1 (zakres: 1,85-23,3) godzin u chorych w wieku 10-18 lat oraz 15,9 (zakres: 0,64-497,0) godzin u chorych w wieku 18 do 65 lat (wyniki w przeliczeniu na liczbę ataków były zbliżone).

Dodatkowa analiza w wyróżnionych podgrupach chorych

W dodatkowej analizie (określone podgrupy), wykonanej w ramach badania IMPACT2 (Craig 2011), czas do początku ustępowania choroby oraz całkowitego ustąpienia objawów HAE był zbliżony w podgrupach wyróżnionych ze względu na płeć, stopień nasilenia objawów (łagodne, umiarkowane, ciężkie), czas od początku ataku do momentu rozpoczęcia leczenia (≤ 2 , $> 2-6$, $> 6-12$, > 12 godzin), użycia sterydów (tak/nie) oraz obecności przeciwciał przeciwko C1-INH (nie wykazujące efektu obniżającego skuteczność C1-INH, obecne/brak) – oszacowane przedziały ufności (przedstawione na wykresie w publikacji) dla median tych czasów nachodziły na siebie w przypadku każdej z tych podgrup. Podgrupy wyróżnione na podstawie wieku, pochodzenia etnicznego oraz typu HAE były zbyt małe, by dać wiarygodne oszacowanie efektywności C1-INH; nie stwierdzono jednak, by wyniki uzyskane w tych podgrupach wskazywały na możliwość istnienia różnic w medianach czasu do początku ustępowania objawów lub całkowitego ustąpienia objawów HAE. Szczegółowe dane dotyczące median (bez przedziału ufności) czasu do początku ustępowania objawów choroby w wybranych podgrupach przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym Bernstein 2011a; dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Skuteczność kliniczna w dodatkowej fazie badania IMPACT1 (IMPACT2); analiza w wyróżnionych podgrupach.

Podgrupa chorych	C1-INH 20	
	N	Mediana [godziny]
	Płeć	
Mężczyźni	19	0,50*
Kobiety	38	0,40*
	Nasilenie objawów	
Łagodne	21	0,50*
Umiarkowane	53	0,45*
Ciężkie	42	0,38*
	Czas od początku ataku choroby do momentu rozpoczęcia leczenia	
≤ 2 godzin	21	0,40*
> 2-6 godzin	48	0,45*
> 6-12 godzin	45	0,43*
> 12 godzin	38	0,37*
	Użycie androgenów	
Tak	36	0,48*
Nie	21	0,43*
	Obecność przeciwciał przeciwko C1-INH (nie obniżających skuteczności leku)	
Obecne przeciwciała	38	0,40*
Brak przeciwciał	19	0,53*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *IMPACT2* chorych z obecnością przeciwciał przeciwko C1-INH opisano szerzej. U 19 (33,3%) chorych stwierdzono dodatni wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko C1-INH – ośmiu z tych chorych miało dodatni wynik tego testu już na etapie skryningu do badania *IMPACT1*. W żadnym z tych przypadków nie stwierdzono jednak, by przeciwciała te mogły w sposób klinicznie istotny obniżyć efektywność leczenia C1-INH, ponadto nie stwierdzono znamiennych różnic w odsetku chorych u których pojawiły się działania niepożądane (w przypadku uwzględnienia obecności przeciwciał przeciwko C1-INH). W doniesieniu konferencyjnym *Hurewitz 2012* przedstawiono bardziej szczegółowe dane dla tej grupy pacjentów. Pomiędzy grupą chorych z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał, a grupą chorych z ujemnym wynikiem nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w czasie do początku ustępowania objawów choroby (mediany odpowiednio 0,53 vs 0,40) oraz czasu

do całkowitego ustąpienia objawów choroby (15,5 vs 15,4 godzin), a także w odsetku chorych z działaniami niepożądanymi (47,4% vs 42,1%).

W publikacji *Craig 2013* przedstawiono informacje o skuteczności C1-INH 20 U/kg masy ciała u chorych leczonych do 6 godzin od momentu napadu choroby oraz u chorych, u których leczenie rozpoczęto po czasie 6 godzin lub później (analiza w przeliczeniu na liczbę ataków). Mediana czasu do początku ustępowania objawów choroby wyniosła odpowiednio w tych grupach 0,42 (zakres: 0,05-15,33) oraz 0,27 (zakres: 0,07-7,00) godziny, natomiast czasu do całkowitego ustąpienia objawów choroby 12,55 (zakres: 0,17-96,20) oraz 14,4 (zakres: 0,33-322,60) godziny, więc wcześniejsze podanie leku wiązało się ze skróceniem czasu ustępowania objawów choroby. Dane dotyczące tej analizy zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 30. Skuteczność kliniczna w dodatkowej fazie badania IMPACT1 (IMPACT2); analiza w wyróżnionych podgrupach ze względu na czas do początku ustępowania objawów choroby; publikacja Craig 2013.

Podgrupa chorych	C1-INH 20	
	N	Mediana (zakres) [godziny]
Czas do początku ustępowania objawów choroby		
< 6 godzin od wystąpienia ataku do rozpoczęcia leczenia	570	0,42 (0,05-15,33)
≥ 6 godzin od wystąpienia ataku do rozpoczęcia leczenia	503	0,27 (0,07-7,00)
Czas do ustąpienia wszystkich objawów choroby		
< 6 godzin od wystąpienia ataku do rozpoczęcia leczenia	570	12,55 (0,17-96,20)
≥ 6 godzin od wystąpienia ataku do rozpoczęcia leczenia	503	14,4 (0,33-322,60)

Ocena skuteczności C1-INH w leczeniu większej liczby kolejnych ataków choroby

W publikacji *Craig 2012* przedstawiono dodatkową analizę dla badania *IMPACT2*, w której porównano wyniki oceny efektywności C1-INH w podgrupie chorych z liczbą napadów obrzęków ≥ 15 z efektywnością leczenia w całej analizowanej grupie chorych badania *IMPACT2* (N = 56, wykluczono jednego chorego u którego retrospektywnie stwierdzono brak HAE). Mediana czasu do początku ustępowania objawów choroby mieściła się w zakresie od 0,25 do 0,48 godziny dla pierwszych 15 ataków, natomiast dla kolejnych wynosiła 0,28 godziny. Nie stwierdzono znamiennej statystycznie zależności pomiędzy liczbą leczonych wcześniej ataków, a czasem do początku ustępowania objawów choroby ($p = 0,93$), co wskazuje że w przypadku rozpatrywanego punktu końcowego wielokrotne stosowanie leku nie obniża skuteczności leczenia. Podobnie, nie stwierdzono zależności pomiędzy

liczbą leczonych ataków obrzęków, a czasem do całkowitego ustąpienia objawów choroby ($p = 0,23$), mediany mieściły się w zakresie 7,4-24 godzin dla pierwszych 15 ataków obrzęku; w przypadku większej ich liczby mediana czasu do całkowitego ustąpienia objawów choroby mieściła się również w tym zakresie i wyniosła 13,6 godzin.

W doniesieniu konferencyjnym *Bewtra 2011* autorzy ocenili z kolei efektywność C1-INH u chorych z co najmniej 10 leczonymi atakami. W analizie uwzględniono 22 chorych, którzy doświadczyli pierwszych 10 napadów w średnim okresie 9 miesięcy. Charakterystyka wyjściowa tych chorych była podobna do populacji ogólnej *IMPACT2*. Większość odnotowanych napadów choroby była zlokalizowana w okolicy jamy brzusznej i były to napady o umiarkowanym bądź ciężkim stopniu nasilenia. Mediana czasu do początku ustępowania choroby wyniosła 0,4 godziny dla każdego z pięciu pierwszych ataków, oraz pomiędzy 0,3 a 0,5 godziny dla kolejnych ataków (ataki 6-10). Mediana czasu do całkowitego ustąpienia objawów choroby mieściła się w zakresie 7,4 do 13,8 godzin dla pierwszych 5 napadów oraz od 12,5 do 18,6 godzin dla ataków 6-10. Obliczone przedziały ufności (95%) dla tych wartości zachodziły na siebie, co potwierdza wniosek, że wielokrotne zastosowanie leczenia C1-INH nie ma wpływu na efektywność tego leczenia.

1.5.5.1 Ocena jakości życia (*IMPACT2*)

Ocenę jakości życia chorych z fazy *IMPACT2* przedstawiono w publikacji *Bewtra 2012*. Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza SF-12 (szczegóły tego narzędzia przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu). Kwestionariusz bada 8 domen związanych z jakością życia chorych, którzy oceniają ostatnie 4 tygodnie według pytań zawartych w kwestionariuszu. Każde pytanie jest punktowane i chory może uzyskać ogółem wynik 0-100 punktów, gdzie wyższe wartości oznaczają lepszą jakość życia. Wyniki uzyskane w badaniu były normalizowane, tak by 50 punktów oznaczało przeciętną jakość życia w populacji ogólnej. Uzyskane dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Ocena jakości życia, badanie *IMPACT2*.

Element skali SF-12	Średni wynik oceny jakości życia	
	Średni wynik ogółem (dane z kwartałów 1-10)	Zakres kwartalnych średnich
Funkcjonowanie fizyczne	51,1	45,4-53,6
Fizyczna możliwość pełnienia określonej roli (z ang. <i>role physical</i>)	47,1	41,4-52,6
Ogólna ocena bólu	45,5	39,6-50,2
Ogólny stan zdrowia	52,8	47,4-59,8
Witalność (z ang. <i>vitality</i>)	51,2	46,1-54,5

Element skali SF-12	Średni wynik oceny jakości życia	
	Średni wynik ogółem (dane z kwartałów 1-10)	Zakres kwartalnych średnich
Funkcjonowanie społeczne	45,5	39,3-53,2
Emocjonalna możliwość pełnienia określonej roli (z ang. <i>role emotional</i>)	49,8	44,9-52,9
Zdrowie psychiczne	50,2	43,6-56,7
Zdrowie psychiczne (wynik ogólny)	49,6	44,6-54,5
Zdrowie fizyczne (wynik ogólny)	48,8	42,7-52,5

Spśród 28 chorych, których poddano ocenie jakości życia w badaniu *IMPACT2*, 18 zgłosiło 60 kwartalnych raportów w formie kwestionariusza SF-12, natomiast 13 (46,4%) zgłosiło kwestionariusz S-12 więcej niż dla 1 kwartału. Średnie wyniki oceny według tego kwestionariusza mieściły się w zakresie od 44,8 do 93,2 punktów i tylko 1 chory uzyskał wynik poniżej 50 punktów (czyli poniżej progu oznaczającego przeciętny stan zdrowotny). Średni wynik SF-12 u 4 chorych z największą liczbą napadów obrzęków (47-106 na pacjenta) mieścił się w zakresie 70,6-82,7 punktów.

Chorzy oceniali również wpływ dostępności leku na ich własne samopoczucie w 6 domenach: zdrowie fizyczne, zdrowie emocjonalne, perspektywa przyszłości, zabezpieczenie możliwości leczenia, aktywność społeczna oraz komfort (zapotrzebowanie na leki androgenowe). Pacjenci określali, czy ich samopoczucie związane z daną domeną jest dużo lepsze, lepsze, bez zmian lub gorsze czy też znacznie gorsze w porównaniu do sytuacji gdy C1-INH nie był dostępny. W przypadku 5 domen chorzy stwierdzili, że ich samopoczucie jest „dużo lepsze” lub „lepsze”, jedynie komfort związany z koniecznością stosowania steroidów został oceniony jako „bez zmian” przez większość chorych (53%). Jedynie w przypadku 5 na 360 ocen indywidualnych domen (6 domen w każdym z 60 zgłoszonych raportów) oceniono jako „gorsze” (nie było odpowiedzi „znacznie gorsze”). Uczucie bezpieczeństwa wynikające z możliwości leczenia napadów choroby zagrażających życiu oceniono jako „dużo lepsze” lub „lepsze” w prawie 92% przypadków, natomiast zdolność do normalnego funkcjonowania społecznego oceniono na „dużo lepsza” lub „lepsza” w 75% przypadków.

Ponadto, w ankiecie zapytano chorych o ich hipotetyczne postępowanie w przypadku braku dostępności C1-INH. W grupie 18 uwzględnionych pacjentów, 7 zadeklarowało, że czekałoby na ustąpienie ostrego ataku bez stosowania leczenia, 6 skorzystałoby z pomocy medycznej (leczenie ratunkowe), 3 leczyłoby objawy samemu bez pomocy osób trzecich przy pomocy leków przeciwbólowych, natomiast 2 skontaktowałoby się z lekarzem.

1.5.6 Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa w próbie *IMPACT1* wykonano dla populacji 126 chorych: 46 w grupie C1-INH 20, 39 w grupie C1-INH 10 oraz 41 w grupie placebo. W badaniu przedstawiono ocenę bezpieczeństwa wykonaną zaraz po podaniu leku (w czasie 4 godzin od momentu podania), jak również wyniki oceny w dłuższym okresie obserwacji, jednak w tym przypadku przedstawiono jedynie wyniki łącznie dla obu grup otrzymujących C1-INH oraz dla tych chorych z grupy placebo, u których konieczne było ratunkowe podanie Berinertu. W związku z tym grupa ta była niejednorodna pod względem zastosowanej interwencji i wyniki dla całego okresu obserwacji powinny być traktowane jedynie orientacyjnie.

1.5.6.1 Jakiegokolwiek działania niepożądane

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki oceny ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego po zastosowaniu C1-INH w dawce 20 U/kg masy ciała, 10 U/kg masy ciała lub placebo. Istotne statystycznie wyniki przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 32. Odsetek chorych z jakimikolwiek działaniami niepożądanymi, badanie *IMPACT1*.

	C1-INH 20 (N = 46)	C1-INH 10 (N = 39)	placebo (N = 41)	RR (95% CI)		C1-INH łącznie (w całym okresie obserwacji) (N = 108)
	n (%)	n (%)	n (%)	C1-INH 20 vs placebo	C1-INH 10 vs placebo	n (%)
Jakiegokolwiek działania niepożądane	9 (19,6%)	10 (25,6%)	18 (43,9%)	0,45 (0,22; 0,86); NNT = 5 (3; 21)	0,58 (0,31; 1,08); NS	55 (50,9%)

Jakiegokolwiek działania niepożądane występowały rzadziej u chorych otrzymujących C1-INH w dawce 20 U/kg mc. (19,6%), w porównaniu do chorych leczonych C1-INH w dawce 10 U/kg mc. (25,6%) oraz placebo (43,9%). Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych było znamienne mniejsze u chorych z grupy C1-INH 20 wobec grupy placebo: RR = 0,45 (95% CI: 0,22; 0,86), a wskaźnik NNT obliczony dla tego porównania wyniósł 5 (95% CI: 3; 21) co oznacza, że lecząc 5 chorych C1-INH 20 U/kg mc. zamiast placebo w danym okresie unikniemy jednego dodatkowego przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Porównanie leku w mniejszej dawce z kontrolą nie dało statystycznie istotnych wyników.

W całym okresie obserwacji jakiegokolwiek działania niepożądane pojawiły się u 50,9% chorych otrzymujących C1-INH bez względu na dawkę. W publikacji zaznaczono, że pomiary oznak życiowych nie odbiegały od normy w trakcie badania.

1.5.6.2 Działania niepożądane związane z leczeniem

W badaniu *IMPACT1* oceniano działania niepożądane, które zostały uznane za związane z leczeniem – dane na temat liczby oraz odsetka osób, u których odnotowano takie działania niepożądane w każdej z analizowanych grup zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 33. Odsetek chorych z działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem, badanie *IMPACT1*.

	C1-INH 20 (N = 46)	C1-INH 10 (N = 39)	placebo (N = 41)	RR (95% CI)		C1-INH łącznie (w całym okresie obserwacji) (N = 108)
	n (%)	n (%)	n (%)	C1-INH 20 vs placebo	C1-INH 10 vs placebo	n (%)
Działania niepożądane związane z leczeniem	5 (10,9%)	8 (20,5%)	8 (19,5%)	0,56 (0,20; 1,50); NS	1,05 (0,45; 2,47); NS	29 (26,9%)

Odsetek chorych, u których odnotowano działania niepożądane związane z leczeniem wyniósł 10,9% w grupie C1-INH 20, co było najniższą wartością w porównaniu do dwóch pozostałych grup, gdzie częstości te były niemal dwukrotnie większe i wyniosły odpowiednio 20,5% oraz 19,5% w grupach C1-INH 10 oraz placebo. Nie wykazano jednak, by różnice pomiędzy grupami interwencji a kontrolą były znamienne statystycznie: RR = 0,56 (95% CI: 0,20; 1,50) dla C1-INH 20 vs placebo, oraz RR = 1,05 (95% CI: 0,45; 2,47) dla C1-INH 10 vs placebo.

Ogółem, w całym okresie obserwacji działania niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 26,9% chorych otrzymujących C1-INH bez względu na dawkę.

1.5.6.3 Poważne działania niepożądane

Dane na temat częstości występowania poważnych (z ang. *serious*) działań niepożądanych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Odsetek chorych z poważnymi (z ang. *serious*) działaniami niepożądanymi, badanie *IMPACT1*.

	C1-INH 20 (N = 46)	C1-INH 10 (N = 39)	placebo (N = 41)	RR (95% CI)		C1-INH łącznie (w całym okresie ob- serwacji) (N = 108)
	n (%)	n (%)	n (%)	C1-INH 20 vs placebo	C1-INH 10 vs placebo	n (%)
Poważne działania niepożądane	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS	NS	4 (3,7)

W czasie do 4 godzin po podaniu leku nie odnotowano poważnych działań niepożądanych w żadnej z analizowanych grup.

W całym okresie obserwacji odnotowano jednak poważne działania niepożądane u 3,7% chorych leczonych C1-INH ogółem. Było to 9 zdarzeń zaostrzenia HAE u 4 chorych, jednak tylko w jednym przypadku podejrzewano związek tego zdarzenia z zastosowanym leczeniem – sytuacja ta dotyczyła jednak chorego, który jak się później okazało po dokładnych testach genetycznych, nie miał HAE.

1.5.6.4 Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych

W badaniu *IMPACT1* nie zaobserwowano przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych.

1.5.6.5 Poszczególne działania niepożądane

W tabeli poniżej zestawiono poszczególne działania niepożądane, które odnotowano w badaniu *IMPACT1* zarówno w czasie do 4 godzin od podania leku, jak również w całym okresie obserwacji (dane dla całego okresu obserwacji przedstawiono łącznie dla wszystkich chorych). W przypadku istotnego statystycznie wyniku porównania interwencji z kontrolą, wyróżniono go pogrubioną czcionką.

Tabela 35. Odsetek chorych z poszczególnymi działaniami niepożądanymi, badanie *IMPACT1*.

Działanie niepożądane	C1-INH 20 (N = 46)	C1-INH 10 (N = 39)	placebo (N = 41)	RR (95% CI)		C1-INH łącznie (w całym okresie obserwacji) (N = 108)
	n (%)	n (%)	n (%)	C1-INH 20 vs placebo	C1-INH 10 vs placebo	n (%)
Pogorszenie objawów HAE	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NS	NS	14 (13,0%)
Ból głowy	0 (0,0%)	1 (2,6%)	2 (4,9%)	0,18 (0,02; 1,92); NS	0,53 (0,07; 3,87); NS	13 (12,0%)
Ból brzucha	2 (4,3%)	1 (2,6%)	3 (7,3%)	0,59 (0,12; 2,85); NS	0,35 (0,05; 2,34); NS	7 (6,5%)
Nudności	3 (6,5%)	1 (2,6%)	5 (12,2%)	0,53 (0,15; 1,91); NS	0,21 (0,03; 1,28); NS	7 (6,5%)
Skurcze mięśni	1 (2,2%)	4 (10,3%)	2 (4,9%)	0,45 (0,06; 3,30); NS	2,10 (0,48; 9,47); NS	6 (5,6%)
Ból	1 (2,2%)	4 (10,3%)	1 (2,4%)	0,89 (0,09; 8,39); NS	4,21 (0,67; 27,40); NS	6 (5,6%)
Biegunka	0 (0,0%)	1 (2,6%)	4 (9,8%)	0,10 (0,01; 0,99); NNT = 11 (5; 64)	0,26 (0,04; 1,66); NS	5 (4,6%)
Wymioty	1 (2,2%)	1 (2,6%)	3 (7,3%)	0,30 (0,04; 1,99); NS	0,35 (0,05; 2,34); NS	5 (4,6%)

Działanie niepożądane	C1-INH 20 (N = 46)	C1-INH 10 (N = 39)	placebo (N = 41)	RR (95% CI)		C1-INH łącznie (w całym okresie obserwacji) (N = 108)
	n (%)	n (%)	n (%)	C1-INH 20 vs placebo	C1-INH 10 vs placebo	n (%)
Bóle pleców	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,4%)	0,30 (0,02; 3,53); NS	0,35 (0,03; 4,14); NS	4 (3,7%)
Zaburzenia smaku	2 (4,3%)	1 (2,6%)	0 (0,0%)	4,46 (0,42; 49,19); NS	3,15 (0,27; 37,90); NS	4 (3,7%)
Obrzęk obwodowy	1 (2,2%)	1 (2,6%)	0 (0,0%)	2,68 (0,23; 32,25); NS	3,15 (0,27; 37,90); NS	4 (3,7%)
Wzdęcia	0 (0,0%)	1 (2,6%)	0 (0,0%)	NS	3,15 (0,27; 37,90); NS	2 (1,9%)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NS	NS	2 (1,9%)
Opuchlizna twarzy	0 (0,0%)	1 (2,6%)	1 (2,4%)	0,30 (0,02; 3,53); NS	1,05 (0,11; 9,86); NS	1 (0,9%)
Opuchlizna warg	0 (0,0%)	1 (2,6%)	1 (2,4%)	0,30 (0,02; 3,53); NS	1,05 (0,11; 9,86); NS	1 (0,9%)

Poszczególne działania były rzadkie w okresie do 4 godzin po podaniu leku – wystąpiły jedynie u kilku osób i najczęściej obserwowano nudności, skurcze mięśni oraz ból (powyżej 10% w którejkolwiek z grup). W większości rozpatrywanych przypadków nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami interwencji, a grupą kontrolną – wyjątek stanowiło ryzyko wystąpienia biegunki, które okazało się znamienne mniejsze u chorych otrzymujących C1-INH w dawce 20 U/kg masy ciała w porównaniu do grupy placebo: RR = 0,10 (95% CI: 0,01; 0,99). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 11 (95% CI: 5; 64), więc leczenie 11 chorych C1-INH 20 U/kg masy ciała w danym okresie czasu zamiast placebo pozwalało na uniknięcie jednego dodatkowego przypadku biegunki.

W całym okresie obserwacji (do 12 tygodni po podaniu leku), najczęściej obserwowano pogorszenie objawów HAE (u 13% chorych), w dalszej kolejności ból głowy (12,0%), ból brzucha oraz nudności (po 6,5%), a także skurcze mięśni oraz ból (po 5,6%).

Poniższa tabela przedstawia wyniki oceny bezpieczeństwa u chorych z badania *IMPACT1*, w podziale na dwie grupy wiekowe – 10-< 18 lat oraz 18-< 65 lat, w czasie do 4 godzin po podaniu leku.

Tabela 36. Analiza bezpieczeństwa w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wiek, badanie IMPACT1 (publikacja Schneider 2013).

Działanie niepożądane	C1-INH 20	
	Chorzy 10-< 18 lat (N = 7); n (%)	Chorzy 18-< 65 lat (N = 36); n (%)
Jakiegokolwiek działania niepożądane	1 (14,3%)	9 (25,0%)
Działania niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)	1 (14,3%)	4 (11,1%)
Poważne (z ang. <i>serious</i>) działania niepożądane	0 (0%)	0 (0%)
Poważne (z ang. <i>serious</i>) działania niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)	0 (0%)	0 (0%)
Zgon	0 (0%)	0 (0%)
Przerwanie badania z powodu działań niepożądanych	0 (0%)	0 (0%)
Przerwanie badania z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs)	0 (0%)	0 (0%)
Poważne (z ang. <i>serious</i>) działania niepożądane lub prowadzące do przerwania leczenia	0 (0%)	0 (0%)

Wśród chorych w wieku 10-< 18 lat częstość występowania jakiegokolwiek działań niepożądanych oraz działań niepożądanych związanych z leczeniem wyniosła 14,3%. Z kolei, dorośli chorzy (w wieku 18-< 65 lat) nieco częściej doświadczali jakiegokolwiek działań niepożądanych (25,0%), natomiast działania niepożądane związane z leczeniem występowały nieco rzadziej (11,1%). Porównując te grupy należy mieć jednak na uwadze bardzo małą liczebność grupy dzieci (10-< 18 lat, n = 7) i pojedyncze zdarzenia w tej grupie. Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, poważnych działań niepożądanych (w tym związanych z leczeniem), a także przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych (również poważnych i związanych z leczeniem).

1.5.6.6 Obecność zakażeń wirusowych

W trakcie badania IMPACT1 nie odnotowano zakażeń wirusem HIV, wirusami zapalenia wątroby lub wirusem B19 (wirus wywołujący rumień zakaźny) w okresie obserwacji do 12 tygodni, przyjętym dla tej analizy.

1.5.7 Bezpieczeństwo w dodatkowej fazie badania (IMPACT2)

Informacje na temat bezpieczeństwa w fazie dodatkowej, IMPACT2, zebrano w tabeli poniżej. Dane pochodziły z okresu obserwacji o medianie 24 miesięcy i przedstawiono wyniki zarówno w przeliczeniu na liczbę chorych, jak również liczbę napadów obrzęku.

Populacja ogólna

Tabela 37. Odsetek chorych z poszczególnymi działaniami niepożądanymi, badanie IMPACT2; populacja ogólna.

Działanie niepożądane	C1-INH 20	
	n (%) w przeliczeniu na liczbę chorych (N = 57)	n (%) w przeliczeniu na liczbę napadów obrzęków (N = 1085)
Jakiegokolwiek działania niepożądane	25 (43,9%)	59 (5,4%)
Działania niepożądane związane z leczeniem	8 (14,0%)	9 (0,8%)
Poważne (z ang. <i>serious</i>) działania niepożądane	1 (1,8%)*	1 (< 0,1%)*
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych	1 (1,8%)^	1 (< 0,1%)^
Ból głowy	5 (8,8%)	8 (0,7%)
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	3 (5,3%)	3 (0,3%)
Ból brzucha	2 (3,5%)	8 (0,7%)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	2 (3,5%)	5 (0,5%)
Dyskomfort okolicy brzucha	2 (3,5%)	2 (0,2%)
Pogorszenie objawów HAE [#]	2 (3,5%)	2 (0,2%)
Choroby grypopodobne	2 (3,5%)	2 (0,2%)
Wysypka	2 (3,5%)	2 (0,2%)
Zakażenia grzybiczne pochwy	2 (3,5%)	2 (0,2%)
Nudności	1 (1,8%)	7 (0,6%)

* u jednego chorego, u którego retrospektywnie stwierdzono brak obecności HAE, stwierdzono dwa przypadki pojawienia się poważnych działań niepożądanych (zaostrenie objawów brzusznych leczonych koncentratem C1-INH, zakażenie gronkowcem), które nie były związane ze stosowanym leczeniem;

^ reakcje w miejscu podania leku po 2 min od rozpoczęcia wlewu u 1 chorego podczas drugiego napadu choroby; reakcje ustąpiły po 4,6 godzinach; zdarzeń tych nie można było jasno zakwalifikować jako alergiczne bądź anafilaktyczne.

zgłaszane tylko w przypadku wystąpienia podczas leczonego ataku; w przypadku jednego nowego ataku stwierdzono jednak wystąpienie tego działania niepożądanego (napad leczony poza ośrodkiem badawczym, bez leku ocenianego w badaniu).

Ogółem, w badaniu *IMPACT2* jakiegokolwiek działania niepożądane odnotowano u 43,9% chorych (w przeliczeniu na liczbę napadów obrzęku 5,4%), przy czym za związane z leczeniem uznano działania odnotowano u 14% chorych. Poważne działania niepożądane odnotowano tylko u jednego chorego (1,8%), podobnie jak przypadek przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych (reakcje związane z miejscem podania leku). Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były ból głowy (8,8%) oraz zapalenie śluzówki nosa i gardła (5,3%). Działania niepożądane wskazujące na pogorszenie objawów napadu obrzęku wystąpiły u jednego chorego i głównie dotyczyły 4 napadów z pogorszeniem objawów obrzęku brzuszego (opisane również powyżej jako zdarzenia wymagające po-

dania kolejnej dawki leku). Żaden z napadów obrzęku krtani nie wymagał zastosowania jakichkolwiek procedur ratunkowych.

Ponadto w badaniu *IMPACT2* nie odnotowano istotnych zmian w ocenie parametrów życiowych po podaniu C1-INH, nie stwierdzono również przypadków zakażenia wirusem HIV, wirusami zapalenia wątroby (obserwacja do 12 tygodni po podaniu leku) czy wirusem B19 (obserwacja do 7-9 dni po podaniu leku).

Podgrupa chorych z ≥ 15 napadów obrzęku

Dodatkowo, w publikacji *Craig 2012* przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa w podgrupie chorych, u których odnotowano 15 lub więcej napadów obrzęków. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Odsetek chorych z określonymi działaniami niepożądanymi, podgrupa chorych z ≥ 15 napadami obrzęku, badanie *IMPACT2*.

Działanie niepożądane	Chorzy z ≥ 15 napadów obrzęku	
	n (%) w przeliczeniu na liczbę chorych (N = 18)	n (%) w przeliczeniu na liczbę obrzęków (N = 900)
Jakiegokolwiek działania niepożądane	11 (61,1%)	39 (4,3%)
Działania niepożądane związane z leczeniem	4 (22,2%)	4 (0,4%)
Poważne (z ang. <i>serious</i>) działania niepożądane	0 (0%)	0 (0%)
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych	0 (0%)	0 (0%)
Ból głowy	0 (0%)	0 (0%)
Ból brzucha	2 (11,1%)	8 (0,9%)

W podgrupie pacjentów z 15 lub więcej napadami obrzęków, jakiegokolwiek działania niepożądane wystąpiły u 61,1% chorych (w 4,3% napadów), w tym u 22,2% (0,4% napadów) działania te uznano za związane z leczeniem. U opisywanych chorych nie odnotowano poważnych działań niepożądanych ani przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych. Spośród poszczególnych działań niepożądanych najczęściej stwierdzano bóle brzucha, które wystąpiły u 11,1% chorych.

Podgrupy wyróżnione pod względem wieku

Dodatkowo, w publikacji *Schneider 2013* przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa z badania *IMPACT2* w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek (dzieci w wieku 10-< 18 lat oraz dorośli w wieku 18-< 65 lat). Wyniki te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 39. Analiza bezpieczeństwa w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wiek, badanie IMPACT2.

Działanie niepożądane	C1-INH 20	
	Chorzy 10-< 18 lat (N = 9); n (%)	Chorzy 18-< 65 lat (N = 48); n (%)
Jakiegokolwiek działania niepożądane	3 (33,3%)	22 (45,8%)
Działania niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)	3 (33,3%)	5 (10,4%)
Poważne (z ang. <i>serious</i>) działania niepożądane	0 (0%)	1 (2,1%)
Poważne (z ang. <i>serious</i>) działania niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)	0 (0%)	0 (0%)
Zgon	0 (0%)	0 (0%)
Przerwanie badania z powodu działań niepożądanych	0 (0%)	1 (2,1%)
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs)	0 (0%)	1 (2,1%)
Poważne działania niepożądane lub prowadzące do przerwania leczenia	0 (0%)	2 (4,2%)

Jakiegokolwiek działania niepożądane oraz działania niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 33,3% dzieci, oraz odpowiednio u 45,8% i 10,4% dorosłych chorych, obserwowane różnice mogły wynikać z dużo mniejszej liczebności podgrupy dzieci obecnych w badaniu. Poważne działania niepożądane, zgony oraz przypadki przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych nie wystąpiły w podgrupie dzieci. U dorosłych chorych odnotowano po jednym przypadku (2,1%) poważnych działań niepożądanych, przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych oraz działań niepożądanych związanych z leczeniem.

1.6 Badania obserwacyjne z grupą kontrolną

1.6.1 Opis metodyki włączonych badań

W przeprowadzonym przeglądzie odnaleziono jedno retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną: *Bork 2001* (opisane w publikacjach *Bork 2001* i *Bork 2003*; druga publikacja zawierała uaktualnione dane dla większej liczby chorych). Próba oceniała skuteczność kliniczną ludzkiego inhibitora C1-esterazy (C1-INH) Berinertu w leczeniu ostrych ataków niedrożności dróg oddechowych, spowodowanych wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym (HAE).

Autorzy badania *Bork 2001* wykonali analizę w obrębie chorych leczonych w szpitalu uniwersyteckim w Niemczech – ponieważ niedrożność dróg oddechowych jest czynnikiem zagrażającym życiu, więc przeprowadzenie próby z randomizacją kontrolowanej placebo i podwójnym zaślepieniem byłoby etycznie nieuzasadnione. W analizie uwzględniono 18 chorych z obrzękami krtani leczonymi koncentratem C1-INH i porównano ich z 24 pacjentami, którzy nigdy nie byli leczeni tym lekiem. Ponadto w grupie 18 pacjentów leczonych C1-INH znajdowało się 8 chorych, u których zdarzyły się 152 epizody obrzęku krtani nieleczone koncentratem C1-INH (brak diagnozy niedoboru C1-INH w momencie obrzęku lub niedostępność preparatu na rynku). Umożliwiło to porównanie czasu utrzymywania się ataków leczonych i nieleczonych koncentratem C1-INH u tych samych pacjentów.

W analizowanym badaniu skuteczność kliniczną C1-INH w leczeniu obrzęków krtani spowodowanych wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym oceniano jako czas od momentu podania leku do początku ustępowania lub całkowitego ustąpienia objawów: duszności, strachu przed uduszeniem, uczucia ucisku w gardle, zaburzeń połykania i zmiany głosu (chrypka, chropowatość i bezgłos) oraz czas trwania ataku obrzęku krtani od momentu stwierdzenia pierwszych objawów (uczucie ucisku w gardle, zaburzenia połykania czy zmiany głosu).

Do badania włączono 95 chorych z 59 niespokrewnionych rodzin, którzy byli leczeni w latach 1970-1999 w Zakładzie Dermatologii Uniwersytetu w Mainz w Niemczech; w publikacji *Bork 2003* przedstawiono analizę 61 leczonych w tym ośrodku w latach 1973-2001 (populacja prawdopodobnie obejmowała również chorych uwzględnionych w *Bork 2001*, dlatego wyniki z obu publikacji przedstawiano łącznie). Z uwagi na przedstawienie w publikacji *Bork 2003* charakterystyk pacjentów łącznie, bez podziału na leczonych i nieleczonych C1-INH, opis metodyki badania oparto na danych z publikacji *Bork 2001*.

Szczegóły na temat metodyki opisywanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Metodyka badań obserwacyjnych z grupą kontrolną, uwzględnionych w ocenie efektywności klinicznej C1-INH; badanie Bork 2001

Badanie	Rodzaj badania	Okres obserwacji	Liczebność grup	Ocena wg NOS*	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
Chorzy z ostrymi atakami obrzęku krtani wywołanymi HAE							
Bork 2001	retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną	do 20 lat; chorych włączano między 1970 a 1999 [^]	18 vs 24 [†]	D •• E • Z •	IIID	1 (Niemcy)	bd.

* skala NOS (*Newcastle-Ottawa Scale*) oceniająca wiarygodność badań kliniczno-kontrolnych w trzech częściach, dotyczących oceny sposobu doboru pacjentów (D), czynników zakłócających (Z) i efektów zdrowotnych (E);

[^] w publikacji Bork 2003 między 1973 a 2001;

[†] chorzy leczeni C1-INH vs chorzy nigdy nieleczeni C1-INH; w publikacji Bork 2003 przedstawiono uaktualnione dane: 25 vs 36.

W badaniu nie przeprowadzono formalnej analizy mocy statystycznej. Autorzy próby oceniali istotność statystyczną różnic między wyróżnionymi grupami.

Próba charakteryzowała się umiarkowaną jakością według oceny w skali NOS. Punktację obniżono z uwagi na brak szczegółowych informacji na temat sposobu oceny narażenia pacjentów na badany czynnik, brak informacji na temat efektów zdrowotnych występujących na początku badania, mało szczegółową charakterystykę pacjentów, determinującą czynniki zakłócające, a także ze względu na to, że analizie poddano 44% pacjentów włączonych do próby.

W publikacjach nie podano informacji na temat źródła finansowania prób.

1.6.2 Charakterystyka włączonej populacji

1.6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do włączonych badań

W publikacji Bork 2001 nie przedstawiono bezpośrednich informacji o kryteriach włączenia i wykluczenia chorych. Podano jedynie, że wśród 95 chorych włączonych do badania 92 miało zdiagnozowany wrodzony obrzęk naczynioruchowy typu I, a 3 typu II. U wszystkich chorych stwierdzono charakterystyczne objawy HAE, takie jak nawracające ataki obrzęków skóry i bólów brzucha. Do ostatecznej analizy włączono 42 chorych, u których wystąpił ≥ 1 epizod ostrej niedrożności dróg oddechowych, spośród których 18 pacjentów (wszyscy z HAE typu I) otrzymało leczenie C1-INH.

W dodatkowej publikacji Bork 2003 kryteria włączenia obejmowały wystąpienie obrzęku krtani spowodowanego HAE potwierdzonym wywiadem, badaniem klinicznym i laboratoryjnym (obejmującymi ocenę stężenia C1-INH i białka C4 oraz aktywności C1-INH). Z analizy wykluczono jednego chorego z liczbą obrzęków krtani większą niż 200, ponieważ tak znaczna liczba epizodów nie była wcześniej przedstawiana w literaturze medycznej.

1.6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniu *Bork 2001* nie podano informacji na temat istotności statystycznej różnic między wyjściowymi charakterystykami pacjentów, którzy byli leczeni C1-INH w razie ataków niedrożności dróg oddechowych, w porównaniu do tych, u których takie ataki nie były leczone analizowanym lekiem, ale można zauważyć, że charakterystyki chorych w obu grupach były podobne.

Szczegółowe informacje na temat wyjściowych charakterystyk chorych z próby *Bork 2001* zawiera poniższa tabela.

Tabela 41. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania *Bork 2001*.

Charakterystyka wyjściowa	chorzy leczeni C1-INH (N = 18)	chorzy nieleczeni C1-INH (N = 24)
Średnia wieku (zakres) [lata]	46,3 (20-85)	50,1 (22-83)
Liczba mężczyzn (%)	8 (44%*)	9 (38%*)
Typ HAE (%)	I: 18 (100%)	I: 22 (92%*) II: 2 (8%*)
Liczba obrzęków krtani	345 (193 przypadki leczone, 152 nieleczone)	172
Średnie stężenie białka C1-INH w osoczu (SD) [g/l] [§]	0,07 (0,02)	0,08 (0,03)
Średnia aktywność C1-INH (SD) [%] ^{§§}	9,7 (9,4)	9,1 (7,5)
Średnie stężenie C4 w osoczu (SD) [g/l] ^{§§§}	0,10 (0,05)	0,10 (0,06)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] wartość referencyjna 0,15-0,35 g/l;

^{§§} wartość referencyjna 70-130%;

^{§§§} wartość referencyjna 0,20-0,50 g/l.

Średnia wieku w grupie chorych leczonych C1-INH wynosiła 46,3 lat, w grupie pacjentów nieleczonych C1-INH była podobna i wynosiła 50,1 lat. W obu analizowanych grupach odsetek mężczyzn był niższy niż odsetek kobiet i wynosił odpowiednio 44% i 38%. Wszyscy chorzy, którzy otrzymywali C1-INH mieli zdiagnozowany wrodzony obrzęk naczynioruchowy typu I, natomiast w grupie kontrolnej 92% chorych miało HAE typu I a 8% HAE typu II. Wszystkie parametry laboratoryjne istotne dla HAE były obniżone względem wartości referencyjnych, ale ich wartości były podobne u chorych w obu grupach, średnie stężenie białka C1-INH wynosiło 0,07-0,08 g/l, średnia aktywność C1-INH 9,1-9,7%, a średnie stężenie C4 w osoczu 0,10 g/l.

W publikacji *Bork 2003* nie przedstawiono charakterystyk wyjściowych z podziałem na chorych leczonych i nieleczonych C1-INH. Podano jedynie, że w grupie 61 pacjentów, u których raportowano od 1 do 200 ataków obrzęku krtani, większość miała mniej niż 60 lat (75,4%), HAE typu I (93,4%), zaś

średnia wieku, w którym stwierdzono manifestację pierwszych objawów choroby wynosiła 26,2 (SD: 15,3) lat.

1.6.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Wszyscy chorzy włączeni w badaniu *Bork 2001* chorzy otrzymywali jedną fiolkę zawierającą 500 U koncentratu C1-INH (Berinert) do dyspozycji w domu (lek przechowywano w lodówce). W momencie wystąpienia ataku obrzęku krtani chorzy otrzymywali zastrzyk składający się z zawartości fiołki, który wykonywał lekarz pierwszego kontaktu, bądź personel najbliższego szpitala. W przypadku wykonania iniekcji przez lekarza pierwszego kontaktu chory był kierowany do najbliższego szpitala w celu natychmiastowej intubacji, tracheotomii, krikotyrotomii lub innej procedury medycznej wykonywanej w sytuacji szybkiego postępu obrzęku krtani i wysokiego ryzyka uduszenia się. W momencie, gdy objawy obrzęku krtani nie ustąpiły na przestrzeni czasu 30-60 minut od podania leku i dalej nasilały się, w szpitalu podawano dodatkową dawkę 500 U C1-INH. Gdy w trzech kolejnych atakach HAE konieczna była administracja dodatkowej dawki C1-INH, wyjściową dawkę 500 U zwiększano do 1000 U i podawano w kolejnych przypadkach obrzęku krtani.

Grupę z interwencją stanowili chorzy, którzy otrzymali C1-INH w nagłym ataku obrzęku krtani, zaś grupę kontrolną pacjenci, u których także wystąpił obrzęk krtani, lecz nie podawano C1-INH z uwagi na brak potwierdzenia diagnozy niedoboru C1-INH lub niedostępność preparatu na rynku.

W dodatkowej publikacji *Bork 2003* nie przedstawiono szczegółowego opisu leczenia C1-INH – lek był podawany w obrzęku krtani. Zważywszy na to, że w publikacji tej ujęto wszystkich chorych z głównej publikacji można przypuszczać, że dawkowanie leku było takie samo jak u chorych opisanych w publikacji *Bork 2001*.

Szczegóły dotyczące stosowanej interwencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbie *Bork 2001*.

Badanie	Interwencja	Komparator	Leczenie dodatkowe
Chorzy z ostrymi atakami obrzęku krtani wywołanymi HAE			
<i>Bork 2001</i>	koncentrat C1-INH (Berinert) w trakcie nagłych ataków obrzęku krtani w dawce 500 U (lub 1000 U w razie konieczności stosowania dodatkowej dawki 500 U w trzech kolejnych atakach)	brak leczenia C1-INH	nie podano

Autorzy nie przedstawili informacji dotyczących możliwości stosowania innych leków.

W badaniu *Bork 2001* podano, że w 48 przypadkach obrzęku krtani odnotowanych u 12 pacjentów wystarczało zastosowanie dawki 500 U C1-INH. W 21 epizodach u 8 chorych konieczne było podanie dodatkowej dawki 500 U C1-INH. U dwóch chorych z 124 obrzękami krtani leczenie rozpoczęto dawką 1000 U C1-INH. Czterech z 18 pacjentów otrzymało tylko 500 U C1-INH lub, w innych przypadkach obrzęku krtani, 1000 U C1-INH. Żaden z chorych nie wymagał podania dawki większej niż 1000 U C1-INH. Terapia C1-INH okazała się skuteczna we wszystkich obserwowanych przypadkach obrzęku krtani. Żaden z pacjentów, który otrzymał koncentrat C1-INH nie wymagał dodatkowej procedury medycznej, takiej jak tracheotomia lub krikotyrotomia (również w publikacji *Bork 2003* podano, że wszyscy chorzy przeżyli atak obrzęku krtani bez konieczności intubacji lub wykonania tracheotomii).

1.6.4 Skuteczność kliniczna

1.6.4.1 Czas utrzymywania się objawów obrzęku krtani

W badaniu *Bork 2001* podano informacje na temat średniego czasu trwania obrzęków krtani (od momentu wystąpienia objawów do ich całkowitego ustąpienia). W ocenie uwzględniono 193 ataki leczone i 324 ataki nieleczone C1-INH, występujące odpowiednio u 18 i 32 chorych (w tym 172 ataki nieleczone u 24 pacjentów, którzy nigdy nie otrzymali C1-INH i 152 ataki nieleczone u 8 chorych otrzymujących lek jedynie w trakcie części obrzęków krtani). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Czas utrzymywania się objawów obrzęku krtani; badanie *Bork 2001*.

Źródło danych	Średni czas utrzymywania się objawów obrzęku krtani [godziny]		Istotność statystyczna
	koncentrat C1-INH	brak leczenia	
<i>Bork 2001</i>	15,3 (SD: 9,3), 193 ataki, N = 18	100,8 (SD: 26,2); 4,2 dnia 324 ataki, N = 24 + 8 [^]	p < 0,001
	14,5 (SD: 9,7), 144 ataki, N = 8 [†]	95,4 (SD: 32,1), 152 ataki, N = 8 [†]	p = 0,01
<i>Bork 2003</i>	15,0, 208 ataków, N = 25	103, 342 ataki, N = 36	bd.

[^] 24 chorych nigdy nieleczonych C1-INH i 8 chorych leczonych w pozostałych atakach HAE;

[†] dane dla 8 chorych, u których 144 ataki HAE były leczone, a 152 nie były leczone C1-INH.

W badaniu odnotowano, że średni czas trwania ataku obrzęku krtani leczonych C1-INH był istotnie, około 6,5 razy krótszy niż w przypadku ataków, przy których nie wdrożono leczenia, odpowiednio 15,3 (SD: 9,3) vs 100,8 (SD: 26,2) godzin, p < 0,001. Podobne wyniki obserwowano także dla większej populacji z publikacji *Bork 2003*, gdzie średnia długość trwania obrzęków u pacjentów leczonych C1-INH wynosiła 15,0 godzin w porównaniu do 103 godzin u chorych, którzy nie otrzymali C1-INH (na podstawie odpowiednio 208 vs 342 zaobserwowanych ataków HAE).

Ponadto w publikacji *Bork 2001* zamieszczono informacje na temat 8 pacjentów spośród 18 chorych poddanych terapii C1-INH, dla których dostępne były dane na temat epizodów obrzęku krtani nieleczonych C1-INH. U pacjentów tych stwierdzono, że objawy 144 ataków obrzęku krtani, przy których zastosowano C1-INH trwały znamienne krócej niż objawy 152 ataków nieleczonych tym preparatem, odpowiednio przez średnio 14,5 (SD: 9,7) vs 95,4 (SD: 32,1) godzin, $p = 0,01$.

1.6.4.2 Czas do początku ustępowania objawów HAE

W badaniu *Bork 2001* u wszystkich chorych złagodzenie objawów obserwowano w czasie do 4 godzin od iniekcji leku, w większości po 30-60 minutach. Działanie leku zaobserwowano u 17 (94%) chorych z 192 epizodami obrzęku krtani w czasie pierwszej godziny od podania leku, u jednego chorego nie stwierdzono złagodzenia objawów w przeciągu pierwszych 4 godzin. Średni czas między podaniem koncentratu C1-INH a rozpoczęciem ustępowania objawów wyniósł 42,2 (SD: 19,9) minut.

Odnotowano, że trudności w oddychaniu i lęk przed uduszeniem były objawami, które ustępowały jako pierwsze po zastosowaniu leczenia koncentratem C1-INH. Zaburzenia połykania, uczucie ucisku w gardle oraz zmiany głosu stanowiły natomiast objawy, które utrzymywały się dłużej.

W dodatkowej publikacji *Bork 2003* podano, że u większości chorych (96%) czas od podania C1-INH do rozpoczęcia ustępowania objawów HAE wynosił 30-60 minut, tylko u 1 chorego poprawę obserwowano dopiero po 4 godzinach od podania leku.

1.6.4.3 Profilaktyczne podanie C1-INH

W badaniu *Bork 2001* przedstawiono także dane na temat chorych, którym profilaktycznie podano koncentrat C1-INH w dawce 500 U przed wykonaniem zabiegu medycznego – u 2 pacjentów 30 minut przed zabiegiem stomatologicznym, a u jednego chorego trzykrotnie przed zabiegami chirurgicznymi w obrębie jamy brzusznej. U chorych tych nie stwierdzono żadnego ataku obrzęku krtani ani obrzęku naczynioruchowego.

1.6.4.4 Stężenie C1-INH w osoczu

W próbie *Bork 2001* u 3 pacjentów z obrzękiem krtani oznaczono stężenie C1-INH w osoczu przed i po 1, 24 i 72 godzinach od podania koncentratu C1-INH. Średnie wartości wyniosły odpowiednio 0,03 (SD: 0,01), 0,07 (SD: 0,01), 0,05 (SD: 0,01) i 0,03 (SD: 0,01) g/l.

1.6.5 Bezpieczeństwo

W analizowanym badaniu podano, że nie zaobserwowano żadnych objawów klinicznych działań niepożądanych podczas stosowania koncentratu C1-INH.

1.7 Badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej

1.7.1 Charakterystyka metodyki włączonych badań

Odnaleziono 12 badań klinicznych bez randomizacji i grupy kontrolnej, w których oceniano stosowanie koncentratu C1-INH (Berinert) u chorych z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym (HAE). W 6 próbach włączano ogółem pacjentów z HAE: *Bork 1992*, *Bygum 2009*, *Farkas 2007*, *Obtułowicz 2005*, *Ohsawa 2013* i *Zanichelli 2011*, przy czym w *Bork 1992* oceniano bezpieczeństwo stosowania preparatu osoczopochodnego. W 3 próbach oceniano dzieci z HAE (*Farkas 2002*, *Farkas 2013*, *Kreuz 2012*), a kolejne 3 badania prowadzono w populacji kobiet w ciąży (*Czaller 2010*, *Martinez-Saguer 2010*, *Obtułowicz 2008*). W większości badań C1-INH podawano zgodnie ze wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym, czyli w celu przerwania ostrych ataków obrzęku krtani, gardła lub obrzękach jamy brzusznej (przy czym w badaniu *Obtułowicz 2005* zaznaczono jedynie, że wskazaniem do stosowania leku były obrzęki groźne dla życia), z wyjątkiem prób *Bork 1992* i *Kreuz 2012*, w których nie sprecyzowano informacji na ten temat. Dodatkowo w badaniach włączających kobiety w ciąży (*Czaller 2010*, *Martinez-Saguer 2010*, *Obtułowicz 2008*), C1-INH stosowano także w ramach krótkoterminowej terapii profilaktycznej bezpośrednio przed porodem w celu uniknięcia ataku obrzęku. W niniejszym raporcie włączono również 3 jednoramienne próby kliniczne, które były ukierunkowane na ocenę efektywności klinicznej profilaktyki krótkoterminowej, dlatego opisano je w osobnym rozdziale (patrz rozdział 1.8).

Obecnie w Polsce w terapii HAE dostępny jest rekombinowany koncentrat C1-INH (Ruconest) posiadający wskazanie do stosowania jedynie w celu przerywania ataków HAE u dorosłych chorych (lek nie jest zalecany u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią w związku z wynikami badań prowadzonych na zwierzętach, ponadto nie określono bezpieczeństwa i skuteczności preparatu u dzieci w wieku od 0 do 12 lat, *ChPL Ruconest 2013*). W związku z tym, badania dotyczące specjalnych populacji chorych z HAE (dzieci oraz kobiet w ciąży) opisywano w oddzielnych akapitach.

Wszystkie próby przeprowadzono w obrębie pojedynczych ośrodków w różnych krajach Europy (z wyjątkiem *Bork 1992*, w której nie podano informacji na ten temat) oraz w Japonii (badanie *Ohsawa 2013*), w tym dwie odbyły się w Polsce w obrębie populacji chorych z HAE leczonych w krakowskim Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej Collegium Medicum UJ (*Obtułowicz 2005* i *Obtułowicz 2008* dotyczą pacjentek w ciąży); w przypadku próby *Obtułowicz 2005* włączono dodatkową publikację *Obtułowicz 2000* opisującą przebieg HAE u chorych leczonych w 3 ośrodkach w Polsce (w tym u 6 chorych zarejestrowanych w ośrodku krakowskim; nie wiadomo jednak, czy chorzy ci byli uwzględnieni w badaniu *Obtułowicz 2005*). Ponadto cztery próby prowadzono w jednym centrum medycznym na Węgrzech (*Czaller 2010* opisująca kobiety w ciąży, *Farkas 2007* opisująca chorych

z ostrymi atakami HAE; *Farkas 2002* i *Farkas 2013* włączające dzieci z HAE). Szczegóły dotyczące metodyki włączonych badań zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 44. Charakterystyka metodyki badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej.

Badanie	Klasyfikacja AOTM	Punktacja NICE	Sposób zbierania danych	Ramy czasowe badania	Liczba ośrodków	Sponsor
Chorzy z ostrymi atakami HAE (bez względu na umiejscowienie objawów obrzęku)						
<i>Bork 1992</i>	IVA	4/8	prospektywnie	okres obserwacji wynosił od 9 do 14,5 miesiąca	bd. ⁵	bd.
<i>Bygum 2009</i>	IVA	5/8	prospektywnie	od września 2002 do czerwca 2006 okres obserwacji: 27-72 mies.	1 (Dania)	grant CSL Behring (<i>Marburg, Germany</i>)
<i>Farkas 2007</i>	IVB	3/8	retrospektywnie	chorzy leczeni od 1996 roku; mediana okresu obserwacji 13,6 lat (zakres: 7,35-20,15)	1 (Węgry)	bd.
<i>Obtułowicz 2005</i>	IVB	4/8	prospektywnie	bd.	1 (Polska)	bd.
<i>Ohsawa 2013</i>	IVB	3/8	prospektywnie	od stycznia 2011 do sierpnia 2012	1 (Japonia)	brak
<i>Zanichelli 2011</i>	IVB	5/8	prospektywnie	2004-2008^ okres obserwacji: 21 miesięcy	1 (Włochy)	grant nGGP08223 oraz granty Invernizzi Foundation
Kobiety w ciąży i karmiące piersią, z HAE						
<i>Czaller 2010</i>	IVB	2/8	retrospektywnie	1979-2009	1 (Węgry)	brak sponsora
<i>Martinez-Saguer 2010</i>	IVA	4/8	prospektywnie	od marca 1995 do sierpnia 2007	1 (Niemcy)	częściowo granty CSL Behring GmbH (<i>Hattersheim, Germany</i>)
<i>Obtułowicz 2008</i>	IVB	4/8	retrospektywnie	bd.	1 (Polska)	bd.
Dzieci z HAE						
<i>Farkas 2002</i>	IVB	5/8	retrospektywnie	chorzy włączano w okresie 1987-2000 okres obserwacji wynosił 1-19 lat	1 (Węgry)	bd.
<i>Farkas 2013</i>	IVB	6/8	prospektywnie	chorzy z HAE potwierdzonym w latach 1992-2010 mediana okresu obserwacji 7 lat (zakres: 1-16) (IQR: 4-11)	1 (Węgry)	grant OTKA-NKTH 100886
<i>Kreuz 2012</i>	IVA	4/8	retrospektywnie	mediana okresu leczenia 3,0 lata (zakres: 1,1-6,7)	1 (Niemcy)	granty CSL Behring (<i>Hattersheim, Germany</i>)

[§] nie przedstawiono bezpośrednio informacji na temat liczby ośrodków;
[^] dane pozyskiwano z okresu 386 semestrów, ale nie podano jaki był to okres czasu;
IQR odstęp międzykwartyłowy (*Interquartile Range*).

Populacja chorych z ostrymi atakami HAE

W badaniach *Farkas 2007*, *Obtułowicz 2005* i *Zanichelli 2011* oceniano efektywność kliniczną C1-INH u chorych z różnym umiejscowieniem objawów obrzęku w trakcie ataków HAE (w tym obrzęków krtani stanowiących potencjalnie największe zagrożenie dla życia). Ocena obrzęków krtaniowych w ramach prób bez randomizacji jest szczególnie istotna, gdyż ze względów etycznych nie została przeprowadzona w badaniach RCT. Podobnie w próbie *Ohsawa 2013* uwzględniano chorych z różnymi atakami HAE, ale skupiono się głównie na ocenie zmian parametrów laboratoryjnych podczas trwania ostrych ataków obrzęków obejmujących jamę brzuszną. Z kolei głównym celem próby *Bygum 2009* była ocena jakości życia chorych z HAE po rozpoczęciu samodzielnych infuzji C1-INH w porównaniu z okresem przed rozpoczęciem tej terapii (ocena *pretest/posttest*). W próbie *Bork 1992* skupiano się na ocenie bezpieczeństwa wirusowego dotyczącego stosowania pasteryzowanego koncentratu C1-INH – autorzy przedstawili wyniki z 2 prospektywnych prób, w jednej lek podawano podczas ataku HAE, a w drugiej stosowano długoterminową terapię C1-INH podawaną 1 × tydzień (w niniejszym raporcie wyniki tych prób opisano łącznie w rozdziale dotyczącym bezpieczeństwa stosowania C1-INH).

W większości analizowanych prób dane dotyczące stosowania C1-INH pozyskiwano prospektywnie (w *Farkas 2007* retrospektywnie). Autorzy przedstawili na ogół ramy czasowe badania i okres z którego pozyskiwano dane, z wyjątkiem próby *Obtułowicz 2005* gdzie nie sprecyzowano tego typu informacji. Pod tym względem najnowsze było badanie *Ohsawa 2013*, w którym chorych włączano w okresie od stycznia 2011 do sierpnia 2012. W badaniach *Bygum 2009* i *Zanichelli 2011* przedstawiono dane z lat 2002-2006 i 2004-2008, a okres obserwacji wynosił odpowiednio 27-72 miesiące i 21 miesięcy. W przypadku próby *Bork 1992* wiadomo, że chorych obserwowano przez 9-14,5 miesiąca. Natomiast najdłuższy okres obserwacji, o medianie wynoszącej 13,6 lat, zastosowano w badaniu *Farkas 2007* (autorzy przedstawili dane dotyczące pacjentów leczonych w ośrodku węgierskim od 1996 roku).

Należy zaznaczyć, że w próbie *Zanichelli 2011* wyróżniono podgrupy pacjentów, u których w leczeniu ataków HAE stosowano C1-INH lub kwas traneksamowy lub u których obrzęki nie wymagały zastosowania żadnej terapii (w zależności od stopnia nasilenia i umiejscowienia objawów podczas ataku; zatem w obrębie różnych podgrup mogli znajdować się ci sami chorzy, dlatego nie można ich uznać za typowe grupy interwencji; w niniejszym raporcie w sposób skrótowy przedstawiono dane dotyczące obrzęków nieleczonych C1-INH, nie uwzględniano danych dotyczących terapii ataków HAE kwasem

traneksamowym, ponieważ nie była to terapia kontrolna dla C1-INH). Również w badaniu *Obtułowicz 2005* przedstawiono dane dla 15 (15%) chorych z częstymi atakami HAE, którzy otrzymywali długoterminową terapię danazolem (podobnie jak kwas traneksamowy nie była to terapia oceniana przez autorów niniejszej analizy).

łącznie w 6 badaniach oceniano 351 chorych z różnym umiejscowieniem obrzęku podczas ataków HAE, przy czym liczba pacjentów uwzględnionych w poszczególnych próbach różniła się, wynosiła od 7 do 112 odpowiednio w *Bygum 2009* i *Farkas 2007*. W trakcie ataków HAE koncentrat C1-INH stosowano łącznie u 140 (42%) pacjentów. Należy zaznaczyć, że jedynie w badaniach *Bork 1992* i *Bygum 2009* wszyscy włączeni pacjenci byli leczeni C1-INH; w pozostałych próbach odsetek chorych otrzymujących ten lek wynosił od 12% do 54% (*Farkas 2007*, *Obtułowicz 2005*, *Zanichelli 2011*). Natomiast autorzy próby *Ohsawa 2013* nie podali precyzyjnych danych na ten temat, wiadomo że C1-INH podawano 6/14 (43%) chorym podczas 17 ataków HAE (ogółem lek stosowano w celu przerwania 28 ataków).

Populacja dzieci z HAE

W badaniach *Farkas 2002* i *Farkas 2013* koncentrat C1-INH otrzymywało odpowiednio 26 i 50 dzieci z HAE w ośrodku na Węgrzech odpowiednio w latach 1987-2000 i 1992-2010 (ramy czasowe tych prób dotyczyły częściowo tego samego okresu, dlatego w niniejszym raporcie uwzględniono bardziej aktualne dane dla większej liczby chorych ocenianych w badaniu *Farkas 2013*). W powyższych próbach chorych obserwowano przez 1-19 lat (*Farkas 2002*) lub przez okres czasu o medianie wynoszącej 7 lat (*Farkas 2013*). Z kolei w badaniu *Kreuz 2012* włączono 20 chorych z częstymi ostrymi atakami HAE (występującymi > 1 × miesiąc), którzy rozpoczęli samodzielne infuzje C1-INH w domu; autorzy oceniali efektywność kliniczną tej terapii w porównaniu z wcześniejszym leczeniem C1-INH prowadzoną przez lekarza u tych samych pacjentów (ocena *pretest/posttest*). Mediana okresu samodzielnej terapii C1-INH wynosiła 3 lata.

Ogółem w próbach *Farkas 2013* i *Kreuz 2012* włączono 70 pacjentów, w tym 43 (61%) otrzymało C1-INH w trakcie ataku HAE. Autorzy badania *Farkas 2013* zaznaczyli, że lek otrzymywało 27 (54%) chorych, natomiast u pozostałych 23 (46%) nie odnotowano ataku obrzęku lub objawy obrzęków nie wymagały zastosowania C1-INH (odsetek dzieci nieleczonych C1-INH był nieco mniejszy w porównaniu do odsetka 55% pacjentów nieleczonych w populacji ogółem opisanej w próbie *Farkas 2007* przeprowadzonej w tym samym ośrodku). W przypadku drugiego badania (*Kreuz 2012*) wszyscy chorzy otrzymywali C1-INH.

Populacja kobiet w ciąży i karmiących piersią, z HAE

W przypadku prób *Czaller 2010*, *Martinez-Saguer 2010* i *Obtułowicz 2008* autorzy opisywali głównie przebieg HAE u kobiet w ciąży; w dwóch pierwszych badaniach zaznaczono, że celem jest również ocena efektywności klinicznej C1-INH, jednak przedstawiono niewiele danych na ten temat. Autorzy przedstawiali doświadczenia własne związane z terapią kobiet w ciąży określonym okresie czasu (w próbach *Czaller 2010* i *Obtułowicz 2008* dane pozyskiwano retrospektywnie, natomiast w *Martinez-Saguer 2010* odbywało się to w sposób prospektywny). Pod względem ram czasowych najdłuższe było badanie *Czaller 2010*, w którym oceniano pacjentki z HAE leczone w latach 1979-2010 na Węgrzech (w obrębie tego samego ośrodka, który uczestniczył w próbach *Farkas 2007* i *Farkas 2013*). Krótsze ramy czasowe, obejmujące lata 1995-2007, zastosowano w badaniu *Martinez-Saguer 2010*. Natomiast w próbie *Obtułowicz 2008* nie przedstawiono informacji na ten temat.

W analizowanych badaniach ocenie poddano 107 kobiet z HAE będących w ciąży. W próbach *Czaller 2010* i *Obtułowicz 2008* włączono porównywalną liczbę chorych, odpowiednio 41 i 44 (przy czym w pierwszej próbie analizowano przebieg większej liczby ciąż – 118, a w drugiej oceniano 84 ciążę). Natomiast w próbie *Martinez-Saguer 2010* włączono połowę mniejszą populację 22 pacjentek, u których analizowano 35 ciąż. W próbie *Obtułowicz 2008* koncentrat C1-INH podawano 11% pacjentkom; dodatkowo krótkoterminową terapię profilaktyczną przed porodem otrzymało 11% chorych (nie wiadomo jednak czy były to inne czy te same pacjentki, które otrzymywały C1-INH z powodu obrzęków). Z kolei w badaniu *Czaller 2010* terapię ataków HAE lub profilaktyczną stosowano u 32% kobiet w ciąży, w tym u 22% lek podawano podczas ataków obrzęku. Autorzy trzeciego badania (*Martinez-Saguer 2010*) nie podali bezpośrednio takich danych, ale zaznaczyli, że C1-INH z powodu ataku HAE stosowano przed, w trakcie lub po rozwiązaniu 29 (83%) ciąż (a terapię profilaktyczną bezpośrednio przed porodem otrzymały wszystkie chore).

Szczegóły dotyczące liczby włączonych pacjentów i tych którzy otrzymywali C1-INH we wszystkich opisywanych badaniach przedstawiono w tabeli z przeływem chorych (patrz Tabela 45).

Tabela 45. Przepływ chorych w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej.

Badanie	Liczba chorych włączonych do badania	
	ogółem (N)	leczone C1-INH (%)
Chorzy z ostrymi atakami HAE (bez względu na umiejscowienie objawów obrzęku)		
<i>Bork 1992</i>	13	13 (100%)
<i>Bygum 2009</i>	7 [§]	7 (100%)
<i>Farkas 2007</i>	112	61 (54%*)
<i>Obtułowicz 2005</i>	102	12 (12%*)
<i>Ohsawa 2013</i>	14	bd. [^]
<i>Zanichelli 2011</i>	103	47 (46%*)
Kobiety w ciąży i karmiące piersią, z HAE		
<i>Czaller 2010</i>	41 [liczba ciąży: 118]	terapia ataków: 9 (22%*) terapia profilaktyczna: 4 (10%*) terapia ataków lub profilaktyczna: 13 (32%*)
<i>Martinez-Saguer 2010</i>	22 [liczba ciąży: 35]	terapia ataków: bd. [liczba ciąży: 29/35; 83%*] terapia profilaktyczna: 22 (100%)
<i>Obtułowicz 2008</i>	44 [liczba ciąży: 84]	terapia ataków: 5 (11%*) terapia profilaktyczna: 5 (11%*)
Dzieci z HAE		
<i>Farkas 2002</i>	26	9 (35%*)
<i>Farkas 2013</i>	50	27 (54%)
<i>Kreuz 2012</i>	20 ^{§§}	20 (100%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] w ośrodku prowadzącym badanie leczono ogółem 67 chorych z HAE, z czego 9 (13%) spełniało kryteria włączenia, a 7 (10%) wyraziło zgodę na rozpoczęcie samodzielnych infuzji C1-INH;

^{§§} w bazie danych ośrodka prowadzącego badanie w sierpniu 2010 znajdowało się 113 dzieci z HAE, z czego 26 (23%) samodzielnie administrowało C1-INH, a 20 (18%) wyraziło zgodę na udział w próbie;

[^] wiadomo jedynie, że 6/14 (43%) otrzymało C1-INH z powodu 17 ostrych obrzęków jamy brzusznej; w badaniu odnotowano łącznie 28 ataków HAE wymagających podania tego leku

Jakość metodologiczną opisywanych badań oceniano za pomocą 8-punktowej skali NICE i w przypadku badań *Bygum 2009*, *Farkas 2013* i *Zanichelli 2011* była to ocena na dobrym poziomie, wynosząca 5-6 punktów. Pozostałe próby charakteryzowały się nieco gorszą metodyką – 3 lub 4 punkty w skali NICE (*Bork 1992*, *Farkas 2007*, *Kreuz 2012*, *Martinez-Saguer 2010*, *Obtułowicz 2008*, *Ohsawa 2013*), natomiast najniższą punktację (2 punkty) przypisano badaniu *Czaller 2010*.

Badania *Bygum 2009*, *Kreuz 2012* i częściowo *Martinez-Saguer 2010* były sponsorowane w ramach grantów firmy Behring. Źródłem finansowania próby *Farkas 2013* był grant OTKA-NKTH 100886, a badania *Zanichelli 2011* granty nGGP08223 i *Invernizzi Foundation*. Natomiast autorzy badań *Czaller 2010* i *Ohsawa 2013* podkreślili, że próby nie były finansowane w żaden sposób ze środków ze-

wewnętrznych. W pozostałych próbach (*Bork 1992, Farkas 2007, Obtulowicz 2005, Obtulowicz 2008*) nie przedstawiono informacji na ten temat.

1.7.2 Charakterystyka włączonej populacji

1.7.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Populacja chorych z ostrymi atakami HAE

W 6 badaniach włączano chorych z HAE z różnym umiejscowieniem obrzęków w trakcie ataków choroby: *Bork 1992, Bygum 2009, Farkas 2007, Obtulowicz 2005, Ohsawa 2013 i Zanichelli 2011*. Autorzy wymienionych prób włączali pacjentów obu płci w różnym wieku, z wyjątkiem badań *Bork 1992* i *Bygum 2009* gdzie oceniano wyłącznie pełnoletnich chorych (w *Bork 1992* nie sprecyzowano tego w sposób bezpośredni, ale wiek uczestników badania wynosił od 17 do 66 lat).

W próbie *Bygum 2009* włączano chorych z częstymi (występującymi > 1 × miesiąc) atakami HAE wymagającymi zastosowania C1-INH na oddziale ratunkowym jednego ze szpitali w Danii w 2002 roku. Włączano pacjentów, którzy przerwali wcześniejszą terapię profilaktyczną danazolem lub kwasem traneksamowym z powodu braku skuteczności lub przeciwwskazań i rozpoczęli samodzielną terapię C1-INH w domu. W badaniach *Obtulowicz 2005, Ohsawa 2013 i Zanichelli 2011* kryteria włączenia określały konieczność potwierdzenia HAE. Chorobę diagnozowano na podstawie wywiadu klinicznego w kierunku nawracających obrzęków naczynioruchowych występujących bez znaczącej pokrzywki (w *Zanichelli 2011*) lub obrzęków podobnych do HAE, bez świądu lub zmian pokrzywkowych (w *Obtulowicz 2005*) albo w oparciu o wywiad rodzinny (*Ohsawa 2013 i Zanichelli 2011*, przy czym w drugiej próbie u pacjentów bez HAE w wywiadzie rodzinnym wykonywano ocenę mutacji genu kodującego C1-INH). Dodatkowo w wymienionych próbach HAE potwierdzano na podstawie wyników badań laboratoryjnych dotyczących układu dopełniacza. Natomiast w badaniu *Farkas 2007* zaznaczono jedynie, że uwzględniano chorych z HAE leczonych od 1996 w ośrodku na Węgrzech. Podobnie w przypadku próby *Bork 1992* autorzy nie sprecyzowali bezpośrednio kryteriów włączenia – wiadomo tylko, że oceniano pacjentów z HAE lub AAE (odpowiednio 92% i 8%), z prawidłową aktywnością ALT, AST i GGT, bez przewlekłych chorób wątroby w wywiadzie, którym w okresie 6 miesięcy nie przetoczono krwi lub preparatów uzyskiwanych z osocza; dodatkowo u wszystkich chorych przed włączeniem wykonano testy w kierunku zakażenia HBV.

Populacja dzieci z HAE

Dzieci z HAE oceniano w badaniach *Farkas 2013 i Kreuz 2012*. W pierwszej próbie włączano chorych z HAE typu I lub II, potwierdzonym w oparciu o badania laboratoryjne dotyczące układu dopełniacza

w latach 1992-2010 w centrum klinicznym na Węgrzech (populację pacjentów w różnym wieku leczonych w tym centrum opisano w próbie *Farkas 2007*), u których występowały charakterystyczne objawy tej choroby lub HAE występował w wywiadzie rodzinnym w przypadku braku objawów (odpowiednio 46% i 54% pacjentów). W drugim badaniu (*Kreuz 2012*) włączano chorych z potwierdzonym niedoborem inhibitora C, którzy otrzymywali C1-INH pod nadzorem lekarza, ale z powodu częstych ostrych ataków HAE rozpoczęli samodzielne infuzje leku w domu (ataków występujących > 1 × miesiąc, czyli podobnie jak w próbie *Bygum 2009*, w której także oceniano samodzielną terapię C1-INH). Przed rozpoczęciem terapii wszyscy pacjenci (lub ich rodzice, jeżeli wyrazili chęć pomocy dziecku) musieli prawidłowo wykonać infuzję leku w ocenie specjalisty medycznego oraz spełnić szereg dodatkowych kryteriów (patrz Tabela 46).

Populacja kobiet w ciąży i karmiących piersią, z HAE

Autorzy badań *Czaller 2010*, *Martinez-Saguer 2010* i *Obtułowicz 2008* oceniali przebieg HAE u kobiet w ciąży, ale w żadnej z prób nie przedstawiono bezpośrednio kryteriów włączenia chorych. W próbie *Czaller 2010* wzięły udział pacjentki z HAE, które przebyły ciążę w okresie 1979-2007 i znajdowały się w rejestrze ośrodka klinicznego na Węgrzech (tego samego, w którym przeprowadzono badania *Farkas 2007* i *Farkas 2013* opisujące odpowiednio populację ogółem i dzieci z HAE). W badaniu *Martinez-Saguer 2010* uwzględniano chore z HAE typu I będące w ciąży między marcem 1995 a sierpniem 2007. Natomiast próbę *Obtułowicz 2008* przeprowadzono w obrębie kobiet z przynajmniej jedną ciążą w wywiadzie, które wyróżniono z populacji 150 chorych leczonych z powodu ataków HAE w Zakładzie Alergologii Klinicznej UJ CM w Krakowie (mniejszą populację 102 pacjentów leczonych w tym ośrodku opisano w próbie *Obtułowicz 2005*). Autorzy tej próby zaznaczyli, że HAE potwierdzano na podstawie wywiadu w kierunku obrzęków zewnętrznych i występujących w obrębie narządów wewnętrznych (krtani, gardła, jamy brzusznej), opornych na terapię lekami antyhistaminowymi i glikokortykosteroidami; dodatkowo wykonywano testy laboratoryjne dotyczące stężenia i aktywności inhibitora C1 oraz stężenia C4 w osoczu. Szczegółowe zestawienie kryteriów selekcji chorych we włączonych badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej.

Badanie	Kryteria selekcji
Chorzy z ostrymi atakami HAE (bez względu na umiejscowienie objawów obrzęku)	
Bork 1992	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano kryteriów selekcji chorych; wiadomo, że w badaniu uczestniczyli pełnoletni pacjenci z HAE lub AAE, z prawidłową aktywnością enzymów wątrobowych (ALT, AST, GGT), bez przewlekłych chorób wątroby w wywiadzie; w okresie 6 miesięcy przed włączeniem chorzy nie mieli przetaczanej krwi lub nie otrzymywali preparatów uzyskiwanych z osocza; przed infuzją C1-INH u żadnego chorego nie odnotowano obecności antygenu wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz przeciwciał anty-HBs i anty-HBc
Bygum 2009	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z potwierdzonym HAE, z atakami obrzęków występującymi > 1 × miesiąc, otrzymujący leczenie C1-INH w szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR) jednego ze szpitali w Danii w 2002 roku (włączono 5 kobiet w wieku rozrodczym, u których w trakcie roku przed włączeniem wystąpiło jedynie 5 ataków HAE; jednak we wcześniejszych latach częstość występowania obrzęków była większa, a pacjentki od-czuwały duże obciążenie chorobą) niepowodzenie terapii profilaktycznej kwasem traneksamowym lub danazolem (lub przeciwwskazaniami do stosowania tych leków) <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> dzieci
Farkas 2007	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z HAE leczeni w jednym z ośrodków klinicznych na Węgrzech od 1996 roku <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano
Obtulowicz 2005	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z nawracającymi obrzękami podobnymi do HAE w wywiadzie (nieregularne, rozległe, długo rozwijające się i najczęściej ograniczone do jednego regionu ciała obrzęki, bez objawów świądu czy zmian porzywkowych) ataki obrzęku podobne do HAE w wywiadzie rodzinnym HAE potwierdzony w oparciu o badania laboratoryjne (ocena stężenia i aktywności C1-INH i stężenia białka C4 i aktywności układu dopełniacza testem 50% hemolizy [CH50]) chorzy leczeni w Zakładzie Alergologii Klinicznej UJ CM <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano
Ohsawa 2013	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z HAE, potwierdzonym na podstawie stężenia antygenu C4 i aktywności funkcjonalnej C1-INH, przyjęci do jednego z ośrodków klinicznych w Japonii w okresie od stycznia 2011 do sierpnia 2012 <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano
Zanichelli 2011	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z HAE, potwierdzonym w oparciu o wywiad dotyczący nawrotów obrzęków naczynioruchowych bez znaczącej (<i>major</i>) pokrzywki i aktywność C1-INH < 50% zakresu normy (wynoszącego 70-130% pułwanego osocza) niedobór C1-INH w wywiadzie rodzinnym (lub potwierdzenie przyczyny obrzęków oceną mutacji genu dla C1-INH w przypadku braku niedoboru C1-INH w rodzinie) chorzy włączeni do rejestru <i>Italian Association of Patients with Hereditary Angioedema</i> (IAHAE) <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano
Kobiety w ciąży i karmiące piersią, z HAE	

Badanie	Kryteria selekcji
<p><i>Czaller 2010</i></p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety z HAE, w ciąży w okresie 1979-2009 chore włączone do rejestru jednego z ośrodków klinicznych na Węgrzech <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano
<p><i>Martinez-Saguer 2010</i></p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety z HAE typu I, w ciąży w okresie między marcem 1995 a sierpniem 2007 chore leczone w jednym z ośrodków klinicznych w Niemczech <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano
<p><i>Obtułowicz 2008</i></p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety z HAE, potwierdzonym w oparciu o wywiad w kierunku charakterystycznych objawów obrzęków zewnętrznych i wewnętrznych (dotyczących krtani, gardła lub jamy brzusznej), obrzęki odporne na leczenie lekami antyhistaminowymi i glikokortykosteroidami i badaniami laboratoryjnymi (stężenie inhibitora C1, C4 w surowicy, aktywność inhibitora C1) ≥ 1 ciąża w wywiadzie chore leczone w Zakładzie Alergologii Klinicznej UJ CM <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano
Dzieci z HAE	
<p><i>Farkas 2013</i></p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> dzieci w wieku < 18 lat, z potwierdzonym HAE typu I lub II w oparciu o badania laboratoryjne dotyczące układu dopełniacza obecność charakterystycznych objawów lub HAE w wywiadzie rodzinnym (w przypadku braku takich objawów) obecność charakterystycznych objawów choroby chorzy zdiagnozowani w jednym ośrodku na Węgrzech w latach 1992-2010 <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano
<p><i>Kreuz 2012</i></p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> dzieci z potwierdzonym niedoborem C1-INH, z częstymi ostrymi atakami HAE (> 1 × miesiąc), leczeni wcześniej C1-INH pod nadzorem lekarza gotowość do nauczenia się infuzji C1-INH i samodzielnego ich wykonywania gotowość do konsultacji z personelem medycznym ośrodka przed samodzielnym zastosowaniem leku odpowiedni dostęp żylny umiejętność rozpoznania wczesnych objawów rozwijającego się ataku HAE (lub objawów obrzęku w przypadku postępującego ataku) możliwość przechowywania zapasów leku w celu zapewnienia jego dostępności prawidłowe wykonanie infuzji C1-INH w ośrodku pod nadzorem specjalisty przez chorych (lub ich rodziców) <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano

1.7.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Ogółem w 10 badaniach oceniano 540 chorych z HAE, w tym C1-INH w trakcie ataków HAE otrzymało 201 (37%) pacjentów (z wyjątkiem prób *Martinez-Saguer 2010* i *Ohsawa 2013*, w których nie podano danych na ten temat). Dodatkowo krótkoterminową terapię profilaktyczną przed porodem lub zabie-

giem aborcji zastosowano u 31 (6%) pacjentek w próbach *Czaller 2010*, *Martinez-Saguer 2010* i *Obtułowicz 2008*.

Należy zaznaczyć, że w większości prób przedstawiano wyjściowe charakterystyki ogółem dla wszystkich pacjentów, jedynie autorzy prób *Farkas 2007* i *Farkas 2013* przedstawili dane dla chorych leczonych i nieleczonych C1-INH. W podgrupach tych większość charakterystyk demograficznych i klinicznych pacjentów była porównywalna. W próbie *Farkas 2007* jedynie istotne statystycznie różnice (na niekorzyść pacjentów otrzymujących leczenie) wykazano w przypadku mediany aktywności C1-INH, $p = 0,036$, nasilenia objawów w momencie potwierdzenia HAE, $p < 0,0001$, mediany wieku wystąpienia pierwszego ataku HAE, $p < 0,0001$ oraz mediany okresem obserwacji, $p < 0,0001$. Również w badaniu *Farkas 2013* chorzy leczeni i nieleczeni C1-INH znamienne różnili się pod względem długości okresu obserwacji, $p < 0,0001$, a także pod względem częstości występowania ataków HAE w ciągu roku, $p = 0,0066$.

W poniższej tabeli zestawiono charakterystyki wyjściowe chorych w opisywanych badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (w odniesieniu do prób *Farkas 2007* i *Farkas 2013* w opisie uwzględniano dane dotyczące wyłącznie pacjentów leczonych C1-INH).

Tabela 47. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej.

Badanie	Liczba mężczyzn (%)	Liczba chorych leczona C1-INH (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Typ HAE, n (%)	Mediana wieku w momencie pierwszego wystąpienia objawów HAE/potwierdzenia HAE	Status choroby w momencie potwierdzenia HAE, n (%)	Dane dotyczące układu dopełniacza		
							Średnia aktywność funkcjonalna C1-INH (SD) [% normy] [§]	Średnie stężenie C1-INH (SD) [g/l] ^{§§}	Średnie Stężenie C4 (SD) [g/l] ^{§§§}
Chorzy z ostrymi atakami HAE (bez względu na umiejscowienie objawów obrzęku)									
Bork 1992 (N = 13)	5 (38%)*	13 (100%)	bd. (17-66)	HAE: 12 (92%*) AAE: 1 (8%*)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Bygum 2009 (N = 7)	4 (57%)*	7 (100%)	32,4 (19-41)	bd.	średnia 4,4/ średnia 15,0	bd.	bd.	bd.	bd.
	<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania ataków HAE przed rozpoczęciem samodzielnych infuzji C1-INH: od 5 do 60 przypadków/rok • czas trwania ataku HAE: mediana 3 dni (czas ograniczenia funkcjonowania społecznego: od 5 do 180 dni/rok) • hospitalizacje z powodu HAE: od 5 do ponad 11 razy 								
Podgrupa chorych leczonych C1-INH (N = 61)									
	24 (39,3%*)	61 (100%)	w momencie zakończenia badania: 33 (IQR: 20-47)	I: 55 (90,2%*) II: 6 (9,8%*)	9 (5-16)	O [#] : 57 (93,4%*) N/O [#] : 4 (6,6%*)	mediana: 38,4 (IQR: 18,45-50,95)	mediana: 21,0 (IQR: 11,0-29,0) ^{###}	mediana: 0,04 (IQR: 0,01-0,08)
Podgrupa chorych nieleczonych C1-INH (N = 51)									
Farkas 2007	24 (47,1%*)	0 (0%)	w momencie zakończenia badania: 33 (IQR: 20-47)	I: 46 (90,2%*) II: 5 (9,8%*)	12 (7-18,5)	O [#] : 35 (68,6%*) N/O [#] : 16 (31,4%*)	mediana: 47,6 (IQR: 30-57)	mediana: 19,5 (IQR: 11-27,5) ^{###}	mediana: 0,06 (IQR: 0,01-0,13)
Populacja ogółem (N = 112)									
	48 (42,9%*)	61 (54%*)	w momencie zakończenia badania: 33 (IQR: 20-47)	I: 101 (90,2%*) II: 11 (9,8%*)	10 (5-18)	O [#] : 92 (82,1%*) N/O [#] : 20 (17,9%*)	mediana: 43,05 (IQR: 25,9-9,55)	mediana: 20,0 (IQR: 11,0-28,5) ^{###}	mediana: 0,05 (IQR: 0,01-0,10)
Obtulo-	40	12 (12%*)	40,3	I: 97 (95,1%*)	bd. (7-17)	O: 96 (94,1%*)	ogółem: 19,9 [^]	ogółem: 0,12 [^]	ogółem: 0,07 [^]

Badanie	Liczba mężczyzn (%)	Liczba chorych leczona C1-INH (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Typ HAE, n (%)	Mediana wieku w momencie pierwszego wystąpienia objawów HAE/potwierdzenia HAE	Status choroby w momencie potwierdzenia HAE, n (%)	Dane dotyczące układu dopełniacza		
							Średnia aktywność funkcjonalna C1-INH (SD) [% normy] ^S	Średnie stężenie C1-INH (SD) [g/l] ^{SS}	Średnie Stężenie C4 (SD) [g/l] ^{SSS}
wicz 2005 (N = 102)	(39,2%*)		(5-87)	II: 5 (4,9%*)		N/O: 7 (6,9%*)	HAE-I 19,3 HAE-II 31,1	HAE-I 0,09 HAE-II 0,64	HAE-I 0,07 HAE-II 0,15
	5 (35,7%*)	bd.	średnia (SD): 44,1 (14,4)	bd.	średnia (SD): 20,2 (9,4)/22,7 (14,2)^	bd.	poniżej zakresu normy (70-130%) u wszystkich chorych	bd.	poniżej zakresu normy (14-36 mg/dl) u wszystkich chorych
Ohsawa 2013 (N = 14)									
Zanichelli 2011 (N = 103)	44 (42,7%)	47 (46%*)	39,2 (5-93)	I: 98 (95,1%) II: 5 (4,9%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Kobiety w ciąży i karmiących piersią, z HAE									
Czaller 2010 (N = 41)	nd.	terapia ataków HAE: 9 (22%*) terapia profilaktyczna: 4 (10%)*	25 (18-42)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Martinez-Saguer 2010 (N = 22)	nd.	terapia ataków HAE: liczba ciąży: 29/35 (83%) terapia STP: 22	w momencie potwierdzenia ciąży: 29,5 (20-38)	I: 22 (100%) II: 0 (0%)	bd.	bd.	23,4 (15,98) (N = 20)	0,055 (0,0184) [%] (N = 18)	0,054 (0,0310) [%] (N = 16)

Badanie	Liczba mę- czyzn (%)	Liczba chorych leczona C1-INH (%)	Mediana wieku (za- kres) [lata]	Typ HAE, n (%)	Mediana wieku w momencie pierwszego wystąpienia objawów HAE/potwierd- zenia HAE	Status choroby w momencie potwierdzenia HAE, n (%)	Dane dotyczące układu dopełniacza		
							Średnia aktywność funkcjonalna C1- INH (SD) [% nor- my] ^S	Średnie stężenie C1-INH (SD) [g/l] ^{SS}	Średnie Stężenie C4 (SD) [g/l] ^{SSS}
		(100%)‡							
<i>Obtułowicz 2008</i> (N = 44)	nd.	terapia ataków HAE: 5 (11%*) terapia STP: 5 (11%*)	bd. (18-37)	I: 42 (95%) II: 2 (5%)	bd.	bd.	ogółem: 13,9^ HAE-I 13,7 (12,4) HAE-II 18,6 (3,0)	ogółem: 0,08^ HAE-I 0,062 (0,028) HAE-II 0,4 (0,21)	ogółem: 0,063^ HAE-I 0,064 (0,043) HAE-II 0,05 (0,013)
Dzieci z HAE									
<i>Farkas 2002</i> (N = 26)	11 (42%*)	9 (35%*)	bd.	I: 21 (81%*) II: 5 (19%*)	bd./ 5,9 (2,5-12)	O: 20 (77%*) N/O: 6 (23%*)	bd.	bd.	bd.
	Podgrupa chorych leczonych C1-INH (N = 27)								
	13 (48,1%*)	27 (100%)	bd.	I: 24 (88,9%*) II: 3 (11,1%*)	bd./ 6 (4-11)†	bd.	bd.	bd.	bd.
	• liczba ataków HAE/rok: mediana 2,23 (zakres: 0,8-6,2)								
	Podgrupa chorych niewymagających leczenia C1-INH (N = 23)								
<i>Farkas 2013</i>	10 (43,5%*)	0 (0%)	bd.	I: 21 (91,3%*) II: 2 (8,7%*)	bd./ 9 (4-14)	bd.	bd.	bd.	bd.
	• liczba ataków HAE/rok: mediana 0,25 (zakres: 0-6)								
	Populacja ogółem (N = 50)								
	23 (46,0%*)	27 (54%*)	bd.	I: 45 (90,0%*) II: 5 (10,0%*)	5 (2,8-10)/ 8 (4,5-11,5)	O: 23 (46%*) N/O: 27 (54%*)	bd.	bd.	bd.
<i>Kreuz 2012</i> (N = 20)	bd.	20 (100%)	w momencie zbierania	I: 16 (80,0%*) II: 4 (20,0%*)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

Badanie	Liczba mężczyzn (%)	Liczba chorych leczona C1-INH (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Typ HAE, n (%)	Mediana wieku w momencie pierwszego wystąpienia objawów HAE/potwierdzenia HAE	Status choroby w momencie potwierdzenia HAE, n (%)	Dane dotyczące układu dopełniacza		
							Średnia aktywność funkcjonalna C1-INH (SD) [% normy] [§]	Średnie stężenie C1-INH (SD) [g/l] ^{§§}	Średnie Stężenie C4 (SD) [g/l] ^{§§§}

danych: 14,0
(7,0-17,7)

- u chorych stosujących C1-INH według schematu IRT (w momencie wystąpienia wczesnych objawów ataku HAE) częściej obserwowano ostre obrzęki ($\geq 1 \times$ tydzień); u pacjentów stosujących lek w schemacie ON (w momencie wystąpienia obrzęku, po konsultacji z lekarzem) częstość występowania obrzęków była mniejsza ($\leq 3 \times$ miesiąc)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ zakres normy 70-130% pulowanego osocza (*Obtułowicz 2005, Obtułowicz 2008*) lub 64-146% (*Martinez-Saguer 2010*);

§§ zakres normy 0,21-0,39 g/l (*Obtułowicz 2005, Obtułowicz 2008*) lub 0,151-0,351 g/l (*Martinez-Saguer 2010*);

§§§ zakres normy 0,1-0,4 g/l (*Martinez-Saguer 2010, Obtułowicz 2005, Obtułowicz 2008*);

w badaniu podano dane w postaci liczby (%) chorych z HAE o nasileniu ciężkim (1), umiarkowanym (2), łagodnym (3), minimalnym (4) lub z HAE bezobjawowym (5); w niniejszym raporcie pierwsze 4 kategorie uznano za chorobę objawową (O), a ostatnią kategorię jako chorobę nieobjawową (N/O);

w badaniu stężenia C1 w osoczu wyrażonego jako % normy (dane dotyczą wyłącznie u chorych z HAE typu I);

^ obliczono średnią ważoną na podstawie dostępnych danych;

^^ dane dotyczą czasu, jaki upłynął od momentu wystąpienia pierwszego ataku do potwierdzenia HAE;

% w badaniu przedstawiono stężenie C1-INH i C4 w mg/dl; w celu lepszego porównania tych danych z danymi z innych prób odpowiednio wartości przeliczono na jednostkę g/l;

† w badaniu podano również, że mediana wieku pierwszego zastosowania C1-INH wynosiła 12 lat (zakres: 6-18) (IQR: 9-16); średnia: 12,4 lat;

STP krótkoterminowa terapia profilaktyczna (*short-term prophylaxis*).

Charakterystyka kliniczna i demograficzna

Populacja chorych z ostrymi atakami HAE

W większości badań włączano nieco więcej kobiet niż mężczyzn, których odsetek wynosił od około 36-39% (*Bork 1992, Farkas 2007, Obtulowicz 2005, Ohsawa 2013*) do 43% (*Zanichelli 2011*), z wyjątkiem próby *Bygum 2009* w której mężczyźni stanowili 57% ocenianej populacji. Mediana wieku chorych wynosiła około 32,5-49,5 lat (lub średnia około 44 lata w próbie *Ohsawa 2013*), jedynie w badaniu *Bork 1992* podano, że chorzy byli w wieku 17-66 lat. W próbach *Bork 1992, Farkas 2007, Obtulowicz 2005* i *Zanichelli 2011* u większości chorych (u około 90-95%) stwierdzano HAE typu I, a pozostałych – HAE typu II (z wyjątkiem badania *Bork 1992*, w którym 8% chorych miało AAE); w badaniu *Ohsawa 2013* w ogóle nie przedstawiono takich danych. Autorzy badań *Farkas 2007, Obtulowicz 2005* i *Ohsawa 2013* podali dodatkowo, że pacjenci charakteryzowali się obniżoną aktywnością C1-INH i stężeniem C4 i/lub C1 w osoczu. Pierwszy atak HAE stwierdzano u chorych w okresie dzieciństwa – średnio w wieku około 4 lat lub w wieku o medianie wynoszącej 9 lat, odpowiednio w próbach w *Bygum 2009* i *Farkas 2007*, lub wieku od 7 do 17 lat w próbie *Obtulowicz 2005*. Wyjątek stanowiło badanie *Ohsawa 2013*, w którym pierwszą manifestację choroby obserwowano średnio w wieku 20 lat. Autorzy dwóch prób (*Bygum 2009, Ohsawa 2013*) podali, że rozpoznanie HAE następowało po kilkunastu latach od pierwszych objawów, średnio w wieku 15 lat (*Bygum 2009*) lub około 23 lata później (*Ohsawa 2013*). Ponadto w badaniach *Farkas 2007* i *Obtulowicz 2005*) w momencie potwierdzenia HAE odpowiednio u 82% i 94% chorych występowały objawy choroby.

W badaniu *Bygum 2009* w okresie roku przed rozpoczęciem samodzielnej terapii C1-INH u chorych obserwowano od 5 do 60 ataków HAE; mediana czasu utrzymywania się objawów obrzęku wynosiła 3 dni (co odpowiadało 5-180 dniom ograniczenia aktywności społecznej z powodu HAE w ciągu roku). Z kolei w próbie *Obtulowicz 2005* częstość występowania ataków u ocenianych pacjentów była zróżnicowana, wynosiła od 2-3 × tydzień do 1 × kilka lat. Autorzy badania *Zanichelli 2011* podali, że w trakcie okresu obserwacji u około 23% chorych obserwowano > 12 ataków HAE/rok (u pozostałych 77% częstość ich występowania była mniejsza, w tym u 5% nie odnotowano żadnego obrzęku w ciągu roku). W próbie *Ohsawa 2013* u wszystkich chorych występowały wcześniej ataki obrzęków tkanki łącznej, które utrzymywały się dłużej niż 12 godzin, powodowały ograniczenie funkcjonalności. Ponadto autorzy podali, że u 6 (43%) pacjentów wystąpiły zagrażające życiu obrzęki krtani i/lub ostre obrzęki obejmujące jamę brzuszną.

Populacja dzieci z HAE

Podobnie jak w populacji ogółem również u dzieci najczęściej stwierdzano HAE typu I, u około 89% i 90% chorych, odpowiednio w badaniach *Farkas 2013* i *Kreuz 2012*. W pierwszej próbie rozkład płci był zbalansowany, natomiast w drugiej włączono nieco więcej dziewczynki niż chłopców (których odsetek wynosił odpowiednio 65% i 35%). Mediana wieku chorych wynosiła 6 lat w momencie potwierdzenia HAE próbie w *Farkas 2013* i 14 lat w momencie zbierania danych w badaniu *Kreuz 2012*. Dodatkowo autorzy badania *Farkas 2013* podali że, przy rozpoznaniu HAE u 46% dzieci występowały objawy choroby (w populacji ogółem leczonej C1-INH w tym samym ośrodku klinicznym odsetek pacjentów objawowych był znacznie większy, wynosił 94% w próbie *Farkas 2007*). U dzieci otrzymujących C1-INH mediana częstość występowania ataków HAE wynosiła 2,23 przypadków/rok (*Farkas 2013*).

Populacja kobiet w ciąży i karmiących piersią, z HAE

Autorzy prób *Czaller 2010*, *Martinez-Saguer 2010* i *Obtułowicz 2008* przedstawili mało szczegółowe charakterystyki dotyczące ocenianych populacji chorych. Wiadomo jedynie, że mediana wieku pacjentek w ciąży była nieco niższa od mediany wieku chorych w populacji ogółem, wynosiła 25 lat w próbie *Czaller 2010* i 29,5 lat w momencie potwierdzenia ciąży w próbie *Martinez-Saguer 2010*, a w badaniu *Obtułowicz 2008* włączano chore w wieku 18-37 lat. Dodatkowo w próbie *Obtułowicz 2008* u większości pacjentek (95%) stwierdzano HAE typu I, natomiast w badaniu *Martinez-Saguer 2010* włączano wyłącznie chore z tym typem HAE; ogółem w obu próbach chore charakteryzowały się obniżonymi średnimi wartościami składowych układu dopełniacza. Autorzy badania *Czaller 2010* nie podali takich danych.

Charakterystyka ataków HAE leczonych C1-INH

Populacja chorych z ostrymi atakami HAE

W badaniach *Zanichelli 2011* i *Farkas 2007* koncentrat C1-INH odpowiednio w przypadku 376 i 468 ataków HAE (przy czym w pierwszej próbie ataki leczone stanowiły 25% wszystkich odnotowanych przypadków – pozostałe 75% nie wymagało zastosowania tego leku lub było leczone kwasem traneksamowym). W obu próbach lek podawano najczęściej w trakcie obrzęków jamy brzusznej (odpowiednio 49% i 44% wszystkich leczonych obrzęków), a następnie obrzęków krtani (28% i 25%). W przypadku pozostałych ataków HAE kontrolowanych C1-INH objawy obrzęku obserwowano w obrębie kończyn lub innych obszarów ciała (*Zanichelli 2011*) lub w obrębie tkanki podskórnej (*Farkas 2007*). Natomiast w próbie *Ohsawa 2013* odnotowano wyraźnie mniej ataków HAE leczonych C1-INH

(28 [90%] z ogółem 31 raportowanych), ale w większości (61%) występowały również w obrębie jamy brzusznej, a następnie w obrębie górnych dróg oddechowych (25%). Z kolei autorzy badania *Obtułowicz 2005* podali jedynie, że C1-INH zastosowano u 12 pacjentów podczas 50 ataków HAE zagrażających życiu. W pozostałych próbach włączających chorych z ostrymi atakami HAE (*Bork 1992, Bygum 2009*) nie przedstawiono danych na ten temat. Szczegóły dotyczące liczby i umiejscowienia obrzęków leczonych C1-INH zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Charakterystyka ataków HAE leczonych C1-INH u chorych w badaniach *Farkas 2007, Obtułowicz 2005 i Zanichelli 2011*.

Badanie	Liczba ataków HAE leczonych C1-INH	Umiejscowienie objawów podczas ataku HAE, liczba przypadków (%)				
		górne drogi oddechowe	jama brzuszna	tkanka podskórna	różne obszary ciała	pozostałe
<i>Farkas 2007</i> (N = 61)	468	krtań: 133 (28%*)	230 (49%*)	95 (20%*) [^]	x	10 (2%*) ^{^^}
<i>Obtułowicz 2005</i> (N = 12)	50 [§]	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>Ohsawa 2013</i>	28	krtań i ramiona: 1 (4%*); usta, policzki lub twarz: 6 (21%*) łącznie: 7 (25%*)	17 (61%*)	x	twarz, szyja i ręce: 1 (4%*); kończy- ny: 3 (11%*) łącznie: 4 (15%*)	x
<i>Zanichelli 2011</i> (N = 47)	376	krtań: 94 (25%*)	164 (44%*)	obrzęk obwo- dowy: 60 (16%*)	58 (15%*)	x

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w tym: obrzęki występujące w obrębie twarzy/szyi z lub bez obrzęku kończyn, obrzęki kończyn/tułowia, okolicy narządów płciowych;

^{^^} obrzęki, w przypadku których nie były znane okoliczności zastosowania C1-INH;

[§] w publikacji *Obtułowicz 2000* podano, że u 6 chorych występowały ataki HAE groźne dla życia.

Populacja dzieci z HAE

W przypadku dzieci z HAE dane dotyczące liczby ataków obrzęku leczonych C1-INH przedstawiono jedynie w próbie *Farkas 2013*. U 50 chorych odnotowano 1392 ataki HAE, przy czym C1-INH podawano 27 (54%) pacjentom w trakcie 152 (11%) obrzęków. W analizowanej populacji pacjentów leczono podobne rodzaje obrzęków jak w przypadku chorych ogółem z ostrymi atakami HAE (opisywanych w badaniach *Farkas 2007* i *Zanichelli 2011*), z tą jednak różnicą, że nie wyróżniono wyraźnie jednej przyczyny zastosowania C1-INH – objawy 32% i 30% leczonych ataków HAE były umiejscowione odpowiednio w obrębie górnych dróg oddechowych i jamy brzusznej; pozostałe 38% przypadków dotyczyło tkanki podskórnej. Szczegóły w poniższej tabeli.

Tabela 49. Charakterystyka ataków HAE leczonych C1-INH u dzieci w badaniu Farkas 2013.

Badanie	Liczba ataków HAE	Umiejscowienie objawów podczas ataku HAE, liczba przypadków (%)		
		górne drogi oddechowe	jama brzuszna	tkanka podskórna [^]
Ataki leczone C1-INH (liczba chorych N = 27)				
Farkas 2013	152	46* (30%)	49* (32%)	57 (38%*)
Ogółem ataki HAE (liczba chorych N = 50)				
	1392	46 (3%*)	282 (20%)	1064 (76%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w tym obrzęk twarzy, szyi lub tułowia, kończyn, tułowia i okolicy narządów płciowych.

Populacja kobiet w ciąży i karmiących piersią, z HAE

Autorzy wszystkich prób dotyczących kobiet w ciąży przedstawili szczegółowy opis przebiegu HAE, który był jednak różny w zależności od badania. W próbie *Martinez-Saguer 2010* w przypadku większości ciąż (83%) odnotowano zwiększenie częstości występowania ataków HAE w porównaniu z okresem poprzedzającym ciążę, średnio z 9,4 do 44,0 przypadków w ciągu 9 miesięcy, w badaniu *Czaller 2010* ataki choroby występowały częściej w około połowie ciąż (48%), podczas gdy w *Obtułowicz 2008* znaczące nasilenie HAE (większa częstość występowania i nasilenie objawów obrzęku) raportowano w przebiegu jedynie 18% ciąż, a w trakcie 6% ciąż odnotowano pierwszy atak choroby; w przypadku pozostałych ciąż analizowanych w próbach *Czaller 2010* i *Obtułowicz 2008* ataki HAE miały łagodniejszy przebieg (lub w ogóle nie wystąpiły w *Obtułowicz 2008*) lub nie odnotowano znaczącej zmiany przebiegu choroby. Szczegóły na ten temat zawiera tabela poniżej.

 Tabela 50. Charakterystyka przebiegu HAE u kobiet w ciąży w badaniach *Czaller 2010*, *Martinez-Saguer 2010* i *Obtułowicz 2008*.

Badanie	Ogółem liczba analizowanych ciąż	Zmiana nasilenia lub częstości występowania obrzęków w okresie ciąży vs przed ciążą – liczba ciąż (%)			
		zwiększenie	zmniejszenie	brak zmian	brak danych
<i>Czaller 2010</i> (N = 41)	118	56* (47,60%)	39 (32,90%)*	23 (19,50%)*	0 (0%)
<i>Martinez-Saguer 2010</i> (N = 22)	35	29 (83%*)	4 (11%)	1 (3%*)	1 (3%*)
<i>Obtułowicz 2008</i> (N = 44)	84 [^]	20 (24%)* [^]	32* (38%)	32* (38%)* ^{^^}	0 (0%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w trakcie 15/84 (18%) ciąż odnotowano znaczące zwiększenie częstości występowania i nasilenia objawów obrzęku, a podczas 5 (6%) ciąż atak HAE wystąpił po raz pierwszy;

^{^^} dane dotyczą liczby (%) ciąż, podczas których nie odnotowano ataku HAE.

W badaniach *Czaller 2010* i *Martinez-Saguer 2010* u kobiet z HAE po zajściu w ciążę najczęściej obserwowano ataki obrzęków jamy brzusznej (w dalszej kolejności raportowano obrzęki kończyn; z niewielką częstością ciąż występowały również obrzęki twarzy, krtani, okolicy narządów płciowych i obwodowe). W 2 próbach podano, że obrzęki jamy brzusznej stanowiły również najczęstszą przy-

czynę zastosowania C1-INH – 69% ataków kontrolowanych tym lekiem w *Czaller 2010* i 100% ataków leczonych w *Obtułowicz 2008*. W pierwszej próbie objawy pozostałych ataków HAE występowały w obrębie krtani (17%), twarzy, szyi lub tułowia (8%) lub kończyn (6%); dodatkowo leczono 12 obrzęków jamy brzusznej występujących u 3 chorych w okresie poporodowym lub karmienia piersią. Natomiast autorzy badania *Martinez-Saguer 2010* podali jedynie, że C1-INH stosowano w trakcie obrzęków krtani groźnych dla życia przed, w trakcie lub po rozwiązaniu 29 (83%) z 35 analizowanych ciąż. Szczegółowe dane dotyczące obrzęków leczonych w badaniach *Czaller 2010* i *Obtułowicz 2008* zawiera tabela poniżej.

Tabela 51. Charakterystyka ataków HAE leczonych C1-INH u kobiet w ciąży w badaniach Czaller 2010 i Obtułowicz 2008.

Badanie	Analizowany okres czasu	Liczba ataków HAE leczonych C1-INH	Umiejscowienie objawów podczas ataku HAE, liczba przypadków (%)			
			krtani	jama brzuszna	twarz, szyja lub tułów	kończyny
<i>Czaller 2010</i>	ciąża (N = 9)	36	6 (17%*)	25 (69%)*#	3 (8%*)	2 (6%*)
	okres poporodowy lub karmienia piersią (N = 3)	12	×	12 (100%)	×	×
<i>Obtułowicz 2008</i>	ciąża (N = 5)	6	×	6 (100%)	×	×

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

w tym 14 (39%) przypadków sklasyfikowanych jako obrzęki jamy brzusznej lub kończyn.

1.7.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W większości badań chorzy otrzymywali pasteryzowany koncentrat C1-INH (Berinert) doraźnie w przypadku wystąpienia ataku HAE i na ogół schemat stosowania oraz dawkowanie tego leku były podobne w poszczególnych próbach. Jedynie w badaniu *Bork 1992* nie przedstawiono warunków użycia C1-INH, ale celem tej próby była ocena bezpieczeństwa wirusowego związanego ze stosowaniem C1-INH. Autorzy podali mało szczegółowy opis interwencji – wiadomo tylko, że dawkę 500-1000 U C1-INH podawano jednorazowo 4 (31%) chorym (po czym rozpoczęto 12-miesięczny okres obserwacji) lub regularnie co tydzień 9 (69%) pacjentom, w ramach terapii długoterminowej.

Schemat stosowania i dawkowanie C1-INH

Populacja chorych z ostrymi atakami HAE

W 4 badaniach *Bygum 2009*, *Farkas 2007*, *Ohsawa 2013* i *Zanichelli 2011*, koncentrat C1-INH stosowano generalnie w przypadku dwóch rodzajów obrzęków – krtani, bez względu na nasilenie objawów (lub występujących w obrębie górnych dróg oddechowych, twarzy lub szyi, w przypadku których ist-

nieje ryzyko zajęcia krtani) lub obrzęków jamy brzusznej (ostrzych, bolesnych lub o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w zależności od próby). W badaniu *Zanichelli 2011* dopuszczano podawanie leku również podczas łagodnych obrzęków jamy brzusznej lub obrzęków obwodowych, ale zależało to od stopnia ograniczenia sprawności z powodu HAE, a w próbie *Bygum 2009* także podczas postępujących obrzęków kończyn. Autorzy próby *Obtułowicz 2005* podali jedynie, że C1-INH był stosowany w trakcie obrzęków zagrażających życiu.

Ogółem koncentrat C1-INH stosowano pod nadzorem specjalisty w dawce 500 U w próbie *Farkas 2007* lub 1000 U w próbach *Obtułowicz 2005* i *Zanichelli 2011* (w ostatniej próbie dzieci z masą ciała < 40 kg otrzymywały 500 U leku), z wyjątkiem próby *Ohsawa 2013*, gdzie stosowano dawkowanie uzależnione od masy ciała (20 U koncentratu C1-INH/kg). W dwóch badaniach w razie konieczności możliwe było ponowne podanie tej samej dawki C1-INH podczas jednego ataku (*Farkas 2007*, *Zanichelli 2011*). Natomiast w badaniu *Bygum 2009* nie sprecyzowano dawkowania C1-INH – w próbie tej wszyscy pacjenci samodzielnie stosowali lek w domu, po wcześniejszym przeszkoleniu przez personel medyczny (w tym 5 [71%] chorych podczas infuzji korzystało z pomocy krewnych). Również w badaniu *Zanichelli 2011* niewielki odsetek pacjentów (6%) samodzielnie stosował C1-INH.

Populacja dzieci z HAE

W próbie *Farkas 2013* koncentrat C1-INH był stosowany u dzieci z obrzękami górnych dróg oddechowych, twarzy, ust i szyj oraz z obrzękami jamy brzusznej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; leczono również ostre obrzęki kończyn i obrzęki występujące w obrębie narządów płciowych (czyli podobnie jak w badaniach oceniających populację ogółem chorych z HAE). Początkowo w trakcie ataków HAE podawano 500 U C1-INH (począwszy od 2010 podawano dawkę 20 mg/kg mc., po opublikowaniu wyników badania z randomizacją *IMPACT1*, potwierdzających skuteczność kliniczną takiego dawkowania C1-INH w leczeniu ataków HAE). Należy zaznaczyć, że koncentrat C1-INH zastosowano u 54% dzieci z HAE (w tym 72% i 28% było leczonych odpowiednio w klinice lub w domu); w przypadku pozostałych 46% nie odnotowano obrzęku lub objawy obrzęków nie wymagały podania C1-INH. Natomiast w badaniu *Kreuz 2012*, w którym oceniano samodzielną terapię C1-INH, podano jedynie, że wskazaniem do zastosowania leku były ostre obrzęki HAE. W zależności od masy ciała i wywiadu klinicznego w leczeniu ataków HAE stosowano dawkę 500 lub 1000 U leku (odpowiednio u 95% i 5% pacjentów; zaznaczono przy tym, że dawkowanie C1-INH nie zmieniło się znacząco w porównaniu z wcześniejszą terapią prowadzoną przez lekarza). Dodatkowo w obu próbach dotyczących dzieci z HAE dopuszczano możliwość podania drugiej dawki leku w trakcie pojedynczego ataku HAE (w *Kreuz 2012* było to możliwe w przypadku obrzęków krtani zagrażających życiu).

Należy zaznaczyć, że w próbie *Kreuz 2012* ze względu wiek ocenianej populacji u większości chorych (u 70%) infuzje leku wykonywali rodzice. Zgodnie z protokołem C1-INH stosowano według schematu IRT (w momencie wystąpienia wczesnych objawów ostrego ataku, ale przed wystąpieniem obrzęku u 25% dzieci) lub według schematu ON (po wystąpieniu obrzęku lub innych typowych objawów, po wcześniejszej konsultacji telefonicznej z lekarzem u 75% dzieci). Podobnie jak w próbie *Bygum 2009*, również w analizowanym badaniu wszyscy chorzy (i ich rodzice) byli szkoleni z zakresu prawidłowych infuzji C1-INH. Podkreślono również, że szkolenia dotyczyły między innymi umiejętności rozpoznania wczesnych objawów ataku obrzęku krtani i szybkiego podania C1-INH w warunkach stresowych. Autorzy podali, że ogółem mediana czasu od wystąpienia pierwszych objawów obrzęku (bez względu na ich umiejscowienie) do zastosowania leku wynosiła 15 minut i była znamienne niższa w porównaniu do mediany 67,5 minuty podczas wcześniejszej terapii prowadzonej przez lekarza. Szczegóły na ten temat zawiera tabela poniżej.

Tabela 52. Czas od rozpoczęcia ataku HAE do samodzielnego zastosowania C1-INH w badaniu *Kreuz 2012*.

Badanie	Wyszczególnienie	Mediana [min.]		Różnica median*
		samodzielnie podawana terapia	terapia podawana przez lekarza	
<i>Kreuz 2012</i>	populacja ogółem (N = 20)	15	67,5	-52,5; IS
	chorzy stosujący schemat ON (n = 15)	15	75	-60; IS
	chorzy stosujący schemat IRT (n = 5)	15	60	-45 [^]

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] z powodu małej liczby chorych (n = 5) wykazanie istotności statystycznej różnicy median było niemożliwe;

IS istotne statystycznie.

Populacja kobiet w ciąży i karmiących piersią, z HAE

W przypadku populacji kobiet w ciąży ocenianych w próbach *Czaller 2010*, *Martinez-Saguer 2010* i *Obtułowicz 2008* koncentrat C1-INH był stosowany ogólnie w trakcie ataków HAE (w dwóch pierwszych próbach podkreślono, że były to obrzęki ostre). We wszystkich badaniach C1-INH stosowano także w ramach krótkoterminowej terapii profilaktycznej podawanej bezpośrednio przed porodem lub zabiegiem aborcji w celu uniknięcia obrzęku.

W zależności od próby w ramach leczenia ataków HAE lub krótkoterminowej terapii profilaktycznej chorym podawano 500 lub 1000 U koncentratu C1-INH (*Czaller 2010*, *Martinez-Saguer 2010*, *Obtułowicz 2008*). Ponadto wiadomo, że w badaniu *Martinez-Saguer 2010* pacjentki wykonywały samodzielnie infuzje C1-INH w przypadku ataku HAE (według schematów IRT lub ON, podobnych jak w próbie *Kreuz 2012*); nie podano jednak liczby chorych a jedynie, że w okresie ciąży w porównaniu z wcześniejszym okresem obserwowano zwiększenie częstości stosowania wlewów C1-INH w sche-

macie IRT (co wynikało z nasilenia przebiegu HAE u kobiet po zajściu w ciążę); w okresie poporodowym i karmienia piersią chore ponownie częściej stosowały lek w schemacie ON.

Rzeczywiste zużycie C1-INH w leczeniu ataków HAE

Autorzy badań przeprowadzonych w obrębie ośrodka na Węgrzech przedstawili dane na temat rzeczywistego zużycia C1-INH w trakcie okresu obserwacji u chorych ogółem z ostrymi atakami HAE (*Farkas 2007*) oraz wyłącznie u dzieci z HAE (*Farkas 2013*; dane z wcześniejszych lat dotyczące dzieci leczonych w tym ośrodku zamieszczono w próbach *Farkas 2002* i *Farkas 2007*). W przypadku populacji dzieci zużycie leku oceniano także w próbie *Kreuz 2012*. W poniższych tabelach zamieszczono dane dotyczące zużycia fiolek C1-INH w leczeniu ataków HAE w wymienionych próbach zamieszczono w tabelach poniżej.

Populacja chorych z ostrymi atakami HAE

W próbie *Farkas 2007*, w trakcie okresu obserwacji o medianie wynoszącej około 14 lat, w leczeniu ataków HAE stosowano średnio 8 fiolek C1-INH w przeliczeniu na pacjenta (średnio 1,3 fiolek w ujęciu rocznym; zaznaczono przy tym, że 77% chorych otrzymało 0,5-2 fiolek C1-INH/rok i jedynie kilku pacjentów z ostrymi atakami wymagało częstszego podawania leku, w ilości 4-5 fiolek/rok). W trakcie całego okresu obserwacji 82% chorych otrzymało ≤ 10 fiolek C1-INH (u pozostałych 18% zastosowano więcej ampułek leku). Autorzy badania podali również, że 15% chorych (w tym 4 pełnoletnich i 5 dzieci) wymagało dwukrotnego podania dawki 500 U C1-INH w trakcie ataku HAE (po podaniu pierwszej dawki nie obserwowano u złagodzenia objawów lub doszło do ich progresji; drugą dawkę podano po upływie 2 godzin). Należy jednak zaznaczyć, że powyższe dawkowanie było znacznie niższe w porównaniu do dawki 50 mg/kg mc. C1-INH stosowanej w próbie RCT włączonej w niniejszym raporcie *IMAPCT1*.

Tabela 53. Zużycie C1-INH u chorych z ostrymi atakami HAE; badanie *Farkas 2007*.

Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres) [lata]	Zużycie C1-INH w leczeniu ataków HAE w trakcie całego okresu obserwacji			
		mediana (IQR) liczby fiolek/pacjenta/rok	mediana (IQR) liczby fiolek/pacjenta	chorzy stosujący określoną liczbę fiolek, n (%)	chorzy otrzymujący drugą dawkę C1-INH w trakcie jednego ataku HAE, n (%)
<i>Farkas 2007</i> (N = 61)	13,6 (7,35-20,15)	średnia: 1,3 [#]	średnia: 8	≤ 10 : 50* (82%) > 10 : 11 (18%*)	9 (15%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[#] w badaniu podano, że 77% chorych koncentrat C1-INH stosowano w przypadku 0,5-2 ataków HAE/rok.

Populacja dzieci z HAE

W próbach włączających populację dzieci zużycie C1-INH różniło się – w *Farkas 2013* mediana liczby fiolek leku wykorzystanych w celu leczenia ataków HAE wynosiła 0,1/pacjenta/rok, a w *Kreuz 2012* była równa 9,96/pacjenta/rok w trakcie samodzielnej terapii (co mogło wynikać z faktu, iż w pierwszej próbie medianę obliczono ogółem dla 50 chorych, a w rzeczywistości leczenie otrzymało 27 [54%]). Autorzy drugiej z analizowanych prób podali również, że ogółem u 20 chorych zastosowano około 2400 fiolek C1-INH (w trakcie okresu wynoszącego 74,1 pacjento-lat). Natomiast w próbie *Farkas 2013* u 11% leczonych pacjentów zastosowano od 15 do 26 fiolek C1-INH; u 15% dzieci konieczne było podanie dodatkowej fiołki leku w trakcie jednego ataku HAE.

W badaniu *Kreuz 2012* zaznaczono również, że podczas samodzielnej terapii C1-INH zużycie leku było znamienne większe niż w trakcie terapii prowadzonej przez lekarza u tych samych chorych (w przypadku której mediana liczby wlewów C1-INH wynosiła 4,44/pacjenta/rok), $p = 0,003$. Według autorów zwiększenie częstości stosowania leku po rozpoczęciu samodzielnych infuzji mogło być spowodowane wejściem chorych w okres pokwitania (mediana wieku pacjentów wynosiła 14,0 lat) oraz tym, że większość populacji stanowiły dziewczynki (65%) (były to czynniki, które mogły wpłynąć na nasilenie przebiegu HAE).

Tabela 54. Zużycie C1-INH w leczeniu ataków obrzęku u dzieci z HAE w badaniach *Farkas 2002*, *Farkas 2007* i *Farkas 2013*.

Badanie	Mediana okresu obserwacji (zakres) [lata]	Zużycie C1-INH [#] w leczeniu ataków HAE w trakcie całego okresu obserwacji			
		mediana (IQR) liczby fiolek/pacjenta/rok	mediana (IQR) liczby fiolek/pacjenta	chorzy stosujący określoną liczbę fiolek, n (%)	chorzy otrzymujący drugą dawkę C1-INH w trakcie jednego ataku HAE, n (%)
<i>Farkas 2002</i> ^{###} (N = 9)	od 1 do 19 lat	bd.	bd.	bd.	2 (22%*)
<i>Farkas 2007</i> ^{###} (N = 22)	13,6 (7,35-20,15)	bd.	bd.	bd.	5 (23%*)
<i>Farkas 2013</i> ^{###} (N = 27)	7 (1-16)	0,1 (0,0-0,4); (N = 50) [§]	3 (2,00-7,25) (N = 50) [§]	≥ 1: 27 (100%) 16-26 [^] : 3 (11%*)	4 (15%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

we wszystkich badaniach pojedyncza fiołka zawierała 500 U C1-INH;

w badaniu *Farkas 2013* przedstawiono najbardziej aktualne dane dotyczące populacji dzieci z HAE opisanych w próbach *Farkas 2002* i *Farkas 2007*;

§ podane dane dotyczą ogółem 50 chorych włączonych do badania;

^ 3 chorych otrzymało odpowiednio 16, 22 i 26 fiolek zawierających 500 UC1-INH (w każdym przypadku po podaniu leku uzyskano kontrolę objawów obrzęku).

Tabela 55. Zużycie C1-INH w leczeniu ataków obrzęku u dzieci z HAE w badaniu Kreuz 2012.

Ba- danie	Media- na okresu leczenia (zakres) [lata]	Podgrupa	Liczba wlewów C1-INH/pacjenta/rok ⁵				Ocena istotności staty- stycznej
			samodzielnie podawana terapia mediana (zakres)	średnia (SD) [zakres]	terapia podawana przez lekarza mediana (zakres)	średnia (SD) [zakres]	
Kreuz 2012	3,0 (1,1-6,7)	populacja ogółem (N = 20) [^]	9,96 (0,96-180) [0,83 (0,08-15)]	32,4 (51,24) [2,7 (4,27)]	4,44 (0-120) [0,37 (0-10)]	19,2 (29,4) [1,6 (2,45)]	p = 0,003
		schemat ON (n = 15)	3,96 (0,96-16,8) [0,33 (0,08-1,4)]	6,6 (5,64) [0,55 (0,47)]	2,04 (0-36) [0,17 (0-3)]	5,76 (8,76) [0,48 (0,73)]	p = 0,084
		schemat IRT (n = 5)	120 (60-180) [10 (5-15)]	110,4 (47,76) [9,2 (3,98)]	48 (24-120) [4 (2-10)]	57,6 (36,48) [4,8 (3,04)]	p = 0,063

⁵ w badaniu podano dane w postaci liczby wlewów/pacjenta/miesiąc (zamieszczone w nawiasach „[]”); w niniejszym raporcie dane te przedstawiono w postaci liczby wlewów/pacjenta/rok w celu lepszego porównania z danymi w drugim badaniu dotyczącym dzieci z HAE (*Farkas 2013*);

[^] w trakcie okresu wynoszącego 74,1 pacjento-lat u 20 chorych zastosowano około 2400 fiolek C1-INH.

Dodatkowe leczenie ataków HAE

W większości opisywanych prób przedstawiono informacje dotyczące możliwości stosowania dodatkowych leków. W badaniu *Zanichelli 2011* u 28% chorych w ramach doraźnego leczenia ataków HAE stosowano kwas traneksamowy (nie wiadomo jednak czy byli to ci sami czy inni pacjenci, którzy otrzymywali C1-INH), natomiast w próbie *Obtułowicz 2005* podano, że w atakach HAE o łagodnym nasileniu stosowano leczenie wspomagające glikokortykosteroidami, adrenaliną lub lekami przeciw-histaminowymi. Dodatkowo w obu wymienionych próbach odpowiednio 15% i 46% pacjentów z powodu częstych ataków obrzęku otrzymywało długoterminową terapię profilaktyczną (danazolem w *Obtułowicz 2005* i kwasem traneksamowym, danazolem lub stanozolem w *Zanichelli 2011*). Również w próbie *Bygum 2009* 29% chorych stosowało terapię profilaktyczną danazolem (którą jednak przzerwano z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych po pierwszych 3 miesiącach stosowania C1-INH). Odmienne w badaniu *Ohsawa 2013* żaden z pacjentów nie otrzymywał terapii profilaktycznej (w tym między innymi androgenów, inhibitorów kalikreniny lub antagonistów receptora B2). Z kolei w próbach *Czaller 2010* i *Obtułowicz 2008* u kobiet z HAE po zajściu w ciążę przerywano stosowanie leków anabolizujących (odpowiednio długoterminową terapię profilaktyczną danazolem i doraźne leczenie ataków obrzęku danazolem lub stanozolem) oraz kwasu traneksamowego; w próbie *Martinez-Saguer 2010* zaznaczono jedynie, że w okresie ciąży zabronione było stosowanie danazolu. W przypadku populacji dzieci z HAE jedynie autorzy próby *Farkas 2002* podali, że 15% pacjentów w celu leczenia objawów obrzęku otrzymywało wyłącznie kwas traneksamowy, a w przypadku 42% chorych stosowano długoterminową terapię profilaktyczną (chorzy otrzymywali także C1-INH w trakcie ataków HAE). Zbiorcze zestawienie opisu procedur medycznych stosowanych u chorych w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej.

Badanie	Interwencja		Dodatkowe leczenie i procedury medyczne
	Schemat stosowania C1-INH	Warunek użycia C1-INH	
Chorzy z ostrymi atakami HAE (bez względu na umiejscowienie objawów obrzęku)			
Bork 1992 (N = 13)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>koncentrat C1-INH (Berinert)</u>, w pojedynczej dawce 500-1000 U (n = 4; 31%*) lub w dawce 500-1000 U co tydzień, w ramach terapii długoterminowej (n = 9; 69%*) • mediana skumulowanej dawki C1-INH wynosiła 2000 U (zakres: 500-86000 U) 	<ul style="list-style-type: none"> • w badaniu oceniano ryzyko przeniesienia zakażeń wirusowych; nie przedstawiono warunków użycia C1-INH 	<ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano
Bygum 2009 (N = 7)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>koncentrat C1-INH (Berinert, CSL Behring)</u> stosowany samodzielnie przez chorych w domu (w schemacie ON), po uprzednim przeszkoleniu przez 2 pielęgniarki pod nadzorem lekarza (n = 7; 100%) (5 [71%] pacjentów przy podawaniu leku korzystało z pomocy krewnych) 	<ul style="list-style-type: none"> • ataki obrzęku twarzy, ust, gardła, krtani, górnych dróg oddechowych (potencjalnie dróg oddechowych), bolesne obrzęki jamy brzusznej lub progresywny obrzęk kończyn • ataki obrzęku gardła, krtani, ostre obrzęki jamy brzusznej 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 (29%*) chorych kontynuowano wcześniejszą terapię profilaktyczną danazolem (którą przerwano z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych po 3 miesiącach po rozpoczęciu samodzielnych infuzji C1-INH)
Farkas 2007 (N = 112)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>koncentrat C1-INH (Berinert, ZLB Behring)</u>, w powolnym wlewie dożylnym, w dawce 500 U (w razie konieczności stosowano drugą dawkę leku), podawany przez specjalistę (n = 61; 54%*) 	<ul style="list-style-type: none"> • krótkoterminowa terapia profilaktyczna • długoterminowa terapia profilaktyczna (wyłącznie u kobiet w ciąży) 	<ul style="list-style-type: none"> • w przypadku konieczności zastosowania drugiej fiołki C1-INH rozważano hospitalizację pacjenta
Obtułowicz 2005 (N = 102)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>koncentrat C1-INH (Berinert)</u>, dożylnie, w dawce 1000 U (n = 12; 12%*) 	<ul style="list-style-type: none"> • ataki HAE groźne dla życia 	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie wspomagające w przypadku ataku HAE o słabym nasileniu: leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy (Dexaven®), adrenalina • 15 (15%*) chorych otrzymywało długoterminową terapię profilaktyczną danazolem z powodu częstych ataków HAE
Ohsawa 2013 (N = 14)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>koncentrat C1-INH (Berinert)</u>, dożylnie, w dawce 20 U/kg mc. 	<ul style="list-style-type: none"> • ostre ataki HAE (w tym obejmujące jamę brzuszną, twarz, usta, policzki, szyję, ramiona i kończyny) 	<ul style="list-style-type: none"> • u żadnego z chorych w trakcie badania nie stosowano terapii profilaktycznej z udziałem między innymi androgenów, inhibitorów kalikreniny lub antagonistów receptora B2
Zanichelli 2011 (N = 103)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>koncentrat C1-INH (Berinert, CSL Behring)</u>, we wlewie dożylnym, w zalecanej dawce 1000 U (500 U u dzieci z mc. < 40 kg); w przypadku braku skuteczności zalecano drugą dawkę leku (n = 47^S; 46%*) 	<ul style="list-style-type: none"> • ataki obrzęku twarzy, szyi, błony śluzowej jamy ustnej/górnych dróg oddechowych, jamy brzusznej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego[^] 	<ul style="list-style-type: none"> • długoterminowa terapia profilaktyczna (danazolem, stanozolem lub kwasem traneksamowym^{^^}) rozważana u chorych w wieku > 4 lat, z > 1 obrzękiem/miesiącem znacząco ograniczającym sprawność (z wyjątkiem kobiet w ciąży), zastosowana łącznie u 47/103 (46%*) chorych

Badanie	Interwencja Schemat stosowania C1-INH	Warunek użycia C1-INH	Dodatkowe leczenie i procedury medyczne
Kobiety w ciąży i karmiące piersią, z HAE			
<i>Czaller 2010</i> (N = 41)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>koncentrat C1-INH (Berinert)</u>, w dawce 500 U, podawany w trakcie ataków lub w ramach krótko- lub długoterminowej terapii profilaktycznej (n = 13; 32%*) 	<ul style="list-style-type: none"> • ostre ataki HAE w trakcie ciąży oraz w okresie poporodowym i karmienia piersią • uniknięcie obrzęku po porodzie lub zabiegu aborcji 	<ul style="list-style-type: none"> • po potwierdzeniu ciąży u 5 (12%*) i 6 (15%*) pacjentek przerwano długoterminową terapię profilaktyczną odpowiednio lekami antyfibrynolitycznymi i danazolem • w badaniu podano, że w pierwszych tygodniach ciąży 7 (17%*) pacjentek otrzymywało danazol
<i>Martinez-Saguer 2010</i> (N = 22)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>koncentrat C1-INH (Berinert, CSL Behring GmbH)</u> podawany: <ul style="list-style-type: none"> ○ w trakcie ataków HAE: w dawce 500 lub 1000 U (w zależności od wywiadu klinicznego), w klinice lub samodzielnie przez chorą w domu w momencie wystąpienia obrzęku lub innych typowych objawów ataku HAE, po uprzedniej konsultacji lekarskiej (ON) lub w momencie zaobserwowania wczesnych objawów ataku (IRT) ○ <u>w ramach krótkoterminowej terapii profilaktycznej</u>: w dawce ustalonej przez lekarza ginekologa (najczęściej 1000 U), na godzinę przed porodem w celu uniknięcia obrzęku (n = 22; 100%) 	<ul style="list-style-type: none"> • ostre ataki HAE w trakcie ciąży oraz w okresie poporodowym i karmienia piersią • uniknięcie obrzęku po porodzie 	<ul style="list-style-type: none"> • znieczulenie zewnątrzoponowe bezpośrednio przed porodem • w okresie ciąży zabronione było stosowanie danazolu
<i>Obtulowicz 2008</i> (N = 44)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>koncentrat C1-INH (Berinert, CSL Behring)</u>, podawany w dawce 1000 U w trakcie ataków HAE (n = 5; 11%*) lub w ramach krótkoterminowej terapii profilaktycznej w dawce 500 U (n = 5; 11%*) 	<ul style="list-style-type: none"> • ataki HAE przed i w trakcie ciąży, w okresie karmienia piersią i po zakończeniu karmienia • uniknięcie obrzęku po porodzie 	<ul style="list-style-type: none"> • po zajściu w ciążę przerwano stosowanie danazolu i stanozololu (u 20 [20%*] pacjentek leki te podawano przed ciążą doraźnie w leczeniu ataków HAE) oraz leków antyfibrynolitycznych (kwas traneksamowy, Exacyl)
Dzieci z HAE			
<i>Farkas 2002</i> (N = 26)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>koncentrat C1-INH (Berinert, Pharma GmbH)</u>, w dawce 500 U, podawany przez rodziców; w razie konieczności stosowano drugą dawkę leku (n = 9; 35%*) 	<ul style="list-style-type: none"> • ostre ataki HAE bez względu na umiejscowienie objawów 	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z obrzękami krtani byli hospitalizowani (podobnie jak chorzy z ostrymi obrzękami jamy brzusznej po spełnieniu określonych kryteriów) • długoterminowa terapia profilaktyczna (danazolem lub kwasem traneksamowym): 11 (42%*) chorych • leczenie objawowe ataków HAE (<i>symptoms only</i>) kwasem traneksamowym: 4 (15%*) chorych
<i>Farkas 2013</i> (N = 50)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>koncentrat C1-INH (Berinert, CSL Behring)</u>, dożylnie, najczęściej w dawce 500 U (do 2010 roku; później 20 mg/kg mc.); w razie konieczności możliwe było podanie drugiej dawki leku zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (n = 27^{SS}; 54%*) 	<ul style="list-style-type: none"> • wszystkie ataki obrzęku górnych dróg oddechowych; obrzęki twarzy, ust, szyi, tułowia lub okolicy genitaliów, ostre obrzęki kończyn; obrzęki jamy brzusznej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego 	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z atakiem obrzęku górnych dróg oddechowych leczeni w domu byli hospitalizowani do czasu całkowitego ustąpienia objawów (postępowanie to zalecano również w przypadku nieskutecznie leczonych ostrych ataków obrzęku jamy brzusznej)

Badanie	Interwencja Schemat stosowania C1-INH	Warunek użycia C1-INH	Dodatkowe leczenie i procedury medyczne
Kreuz 2012 (N = 20)	<ul style="list-style-type: none"> • koncentrat C1-INH (Beriner[®], CSL Behring), dożylnie, w zalecanej dawce 500 U (n = 19; 95%*) lub 1000 U (n = 1^{&}; 5%*), w zależności od mc. i wywiadu klinicznego (w przypadku obrzęku krtani zagrażającemu życiu możliwe było zastosowanie drugiej dawki leku), stosowany samodzielnie przez chorego lub jego rodziców^{&} (po uprzedniej prawidłowej infuzji leku w klinice pod nadzorem specjalisty), w momencie: <ul style="list-style-type: none"> ○ wystąpienia obrzęku lub innych typowych objawów ostrego ataku HAE, po wcześniejszej konsultacji lekarskiej (ON) (n = 15; 75%*) ○ wczesnych objawów ostrego ataku HAE (tj. ból, nudności, typowe podrażnienie skóry, kruczenie, z ang. <i>croakiness</i>), przed wystąpieniem obrzęku (IRT) (n = 5; 25%*) 	<ul style="list-style-type: none"> • ostre ataki HAE bez względu na umiejscowienie objawów obrzęku 	<ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^s w tym 44 (94%) chorych otrzymywało C1-INH pod nadzorem lekarza w szpitalu, a 3 (6%) samodzielnie stosowało lek w domu;

^{ss} w tym 19 (72%) i 8 (28%) chorych otrzymywało C1-INH odpowiednio w klinice lub w domu;

[^] w zależności od stopnia ograniczenia sprawności z powodu ataku HAE, C1-INH zalecano także w przypadku łagodnych obrzęków jamy brzusznej i obrzęków obwodowych;

^{^^} u kobiet w okresie rozrodczym i chorych w wieku < 18 lat w pierwszej kolejności stosowano kwas traneksamowy, a u dorosłych mężczyzn androgeny; w przypadku dorosłych kobiet i chorych w wieku > 14 lat, u których nie wystąpiła odpowiedź na terapię kwasem traneksamowym, w drugiej kolejności stosowano androgeny;

[&] u 1 pacjentki po rozpoczęciu samodzielnej terapii C1-INH konieczne było zwiększenie dawki C1-INH z 500 do 1000 U z powodu znaczącego przyrostu masy ciała;

^{&&} u 14 (70%) dzieci infuzję leku wykonywali rodzice.

1.7.4 Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności klinicznej koncentratu C1-INH w leczeniu ostrych ataków wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) przeprowadzono w oparciu o 5 badań bez randomizacji i grupy kontrolnej: *Bygum 2009*, *Farkas 2007*, *Obtułowicz 2005*, *Ohsawa 2013* i *Zanichelli 2011*. Dodatkowo włączono po 3 próby kliniczne prowadzone w populacji dzieci i kobiet w ciąży, z HAE. Są to specjalne grupy pacjentów, w przypadku których skuteczność kliniczną C1-INH opisano w osobnych podrozdziałach w niniejszym raporcie.

W większości prób (*Bygum 2009*, *Farkas 2007*, *Ohsawa 2013*, *Zanichelli 2011*) koncentrat C1-INH stosowano zgodnie z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym – tj. w trakcie ataków obrzęku krtani, szyi lub gardła oraz ostrych jamy brzusznej (lub bolesnych albo o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w zależności od próby); lek podawano także podczas ataków o innym umiejscowieniu obrzęku, szczególnie na ten temat zamieszczono w opisie interwencji (patrz rozdział 1.7.3). W badaniu *Obtułowicz 2005* podano jedynie, że C1-INH był podawany w trakcie obrzęków zagrażających życiu.

W badaniach *Farkas 2007* i *Obtułowicz 2005* oceniano czas do początku ustępowania objawów lub czas do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów HAE po podaniu C1-INH, w próbie *Zanichelli 2011* oceniano czas utrzymywania się objawów obrzęku (*duration of attack*) leczonych i nieleczonych C1-INH u tych samych pacjentów (autorzy wyróżnili również podgrupę chorych, u których obrzęki były leczone kwasem traneksamowym; terapia tym lekiem nie była oceniana w niniejszym raporcie, nie przedstawiono danych na jej temat). Autorzy badania *Ohsawa 2013* skupili się na ocenie wybranych parametrów laboratoryjnych w trakcie ostrych obrzęków jamy brzusznej kontrolowanych C1-INH (w porównaniu obrzękami niewymagającymi leczenia), natomiast celem próby *Bygum 2009* była ocena jakości życia chorych z HAE.

1.7.4.1 Czas do początku ustępowania objawów HAE

W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące liczby i odsetka chorych z określonym czasem do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku po podaniu C1-INH w próbach *Farkas 2007* i *Obtułowicz 2005*.

Tabela 57. Czas do początku ustępowania objawów HAE w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej; badania Farkas 2007 i Obtulowicz 2005.

Badanie	Liczba ataków HAE	Czas do początku ustępowania objawów HAE, liczba przypadków (%)			
		< 15 minut	15-30 minut	30-60 minut	> 60 minut
Ogółem wszystkie obrzęki					
<i>Farkas 2007</i> [^]	178*	59 (33,1%)*	101 (56,7%)*	30-240 minut: 18 (10,1%)*	
<i>Obtulowicz 2005</i>	50 (N = 12)	bd.	bd.	30 (60%*)	bd.
Obrzęki krtani					
<i>Farkas 2007</i> [^]	32	20 [§] (62,5%*)	12 [§] (37,5%*)	30-240 minut: 0 [§] (0%)	
Obrzęki jamy brzusznej					
<i>Farkas 2007</i> [^]	128	36 [§] (28,1%*)	86 [§] (67,2%*)	30-240 minut: 6 [§] (4,7%*)	
Obrzęki tkanki podskórnej					
<i>Farkas 2007</i> [^]	18	3 [§] (16,7%*)	3 [§] (16,7%*)	30-240 minut: 12 [§] (66,7%*)	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ dane odczytano z wykresu;

^ w ocenie uwzględniono dane dotyczące 178 ostrych ataków obrzęku raportowanych w dziennikach chorych (nie podano liczby chorych); ogółem w badaniu leczono 468 ataków HAE u 61 chorych.

W obu badaniach w większości odnotowanych ataków obrzęku (około 57-60%) rozpoczęcie ustępowania objawów obrzęku obserwowano do godziny po podaniu C1-INH (w czasie 15-30 minut w *Farkas 2007* lub 30-60 minut w *Obtulowicz 2008*). Ponadto w próbie *Farkas 2007* w przypadku około 33% obrzęków czas do pierwszej poprawy objawów był krótszy niż 15 minut (a jedynie w 10% obrzęków był dłuższy niż 60 minut).

W porównaniu do ogółem wszystkich ataków HAE najszybciej działanie C1-INH obserwowano w leczeniu obrzęków krtani – w 62,5% przypadków czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku był krótszy niż 15 minut, w pozostałych 36,5% wynosił 15-30 minut (nie odnotowano żadnego obrzęku dla którego czas ten byłby dłuższy niż 30 minut). W terapii obrzęków zlokalizowanych w okolicy jamy brzusznej działanie leku rozpoczynało się podobnie jak w przypadku wszystkich ataków HAE – w około 28% przypadków czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku wynosił < 15 minut, w większości (około 67%) był równy 15-30 minut, a w pozostałych 5% przypadków był dłuższy (30-240 minut). Najpóźniej po podaniu C1-INH uzyskiwano pierwszą poprawę objawów obrzęków tkanki podskórnej (po 30-240 minutach w około 67% przypadków) (*Farkas 2007*).

1.7.4.2 Czas do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów HAE

Powyższy punkt końcowy oceniano w próbach *Farkas 2007* i *Obtułowicz 2005* (patrz Tabela 58). W kolejnej tabeli zamieszczono statystyki opisowe dotyczące czasu utrzymywania się objawów obrzęków leczonych i nieleczonych C1-INH w badaniu *Zanichelli 2011* (Tabela 59).

Tabela 58. Czas do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów HAE w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej; badania *Farkas 2007* i *Obtułowicz 2005*.

Badanie	Liczba ataków HAE	Czas do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów HAE, liczba przypadków (%)		
		< 12 godzin	12-24 godziny	24-48 godzin
Ogółem wszystkie obrzęki				
<i>Farkas 2007</i> [^]	178*	105 (59,0%)*	35 (19,7%)*	38 (21,3%)*
<i>Obtułowicz 2005</i> (N = 12)	50	30 (60%*)	bd.	bd.
Obrzęki krtani				
<i>Farkas 2007</i> [^]	32	32 [§] (100,0%)	0 (0%)	0 (0%)
Obrzęki jamy brzusznej				
<i>Farkas 2007</i> [^]	128	73 [§] (57,0%*)	25 [§] (19,5%*)	30 [§] (23,4%*)
Obrzęki tkanki podskórnej				
<i>Farkas 2007</i> [^]	18	0 [§] (0%)	10 [§] (55,6%*)	8 [§] (44,4%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] dane odczytano z wykresu;

[^] w ocenie uwzględniono dane dotyczące 178 ostrych ataków obrzęku raportowanych w dziennikach chorych (nie podano ich liczby); ogółem w badaniu leczono 468 ataków HAE u 61 chorych.

Tabela 59. Czas utrzymywania się objawów obrzęku w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej; badanie *Zanichelli 2011*.

Badanie	Obrzęki leczone C1-INH		Obrzęki nieleczone C1-INH		Różnica*; p
	liczba obrzęków	mediana (IQR) [dni]	liczba obrzęków	mediana (IQR) [dni]	
<i>Zanichelli 2011</i>	376 (N = 47)	1,10 (1-1,12)	944 (bd.)	1,85 (1,73-2,10)	-0,75; p < 0,01

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Całkowite ustąpienie wszystkich objawów obrzęku w 60% przypadków obserwowano w czasie do 12 godzin po podaniu C1-INH (w badaniach *Farkas 2007* i *Obtułowicz 2008*). W próbie *Zanichelli 2011* mediana czasu utrzymywania się obrzęków leczonych C1-INH wynosiła 1,10 dnia, czyli w przybliżeniu 26 godzin (i była znamienne krótsza w porównaniu do mediany 1,85 dnia dla obrzęków nieleczonych, p < 0,01). Autorzy tej próby podali również, że 3/47 (6%) stosowało samodzielnie C1-INH; mediana czasu utrzymywania się obrzęku wynosiła u nich 1,02 dnia. Natomiast w badaniu *Ohsawa 2013* podano jedynie, że objawy wszystkich ataków HAE leczonych C1-INH (28 [90%] z 31 odnotowanych) ustępowały po podaniu leku (u żadnego chorego nie była konieczna hospitalizacja).

W badaniu *Farkas 2007* najlepszą kontrolę objawów uzyskiwano w leczeniu obrzęków krtani – wszystkie całkowicie ustąpiły w czasie krótszym niż 12 godzin po wlewie C1-INH. Objawy obrzęków układu pokarmowego (około 60% przypadków) całkowicie zanikały w czasie < 12 godzin po podaniu leku, natomiast ataki obrzęków w obrębie tkanki podskórnej utrzymywały się najdłużej – ponad połowa (około 55%) całkowicie ustępowała po 12-24 godzinach, ale pozostałe 44% – dopiero w drugiej dobie po podaniu leku.

1.7.4.3 Jakość życia (QoL)

Ocena jakości życia (QoL, z ang. *quality of life*) chorych z HAE była głównym celem badania *Bygum 2009*. W tym celu posłużono się kwestionariuszem *Dermatology Life Quality Index* (DLQI; ocena jakości życia w zakresie od 0 do 30 punktów, gdzie wyższa punktacja oznacza gorszą jakość życia, a zmiana wyniku ≥ 5 punktów jest uznawana za istotną klinicznie) oraz kwestionariuszem *The 36-Item Short Form Survey* (SF-36). Oba stosowano przed i po rozpoczęciu terapii C1-INH w domu (u tych samych pacjentów). Dane opisywanego punktu końcowego zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 60. Jakość życia chorych z HAE w badaniu *Bygum 2009*.

Badanie	Podskala kwestionariusza	Średnia (SD) punktacja		Różnica średnich (95% CI); (zmiana w p.p.)	
		przed terapią w domu	po rozpoczęciu terapii w domu		
Kwestionariusz DLQI (N = 7)					
	Wynik ogółem	12,6 (SD: 4,65)	2,7 (SD: 1,38)	-9,9 (bd.); (79 p.p.), p < 0,001	
Kwestionariusz SF-36^ (N = 7)					
<i>Bygum 2009</i>	funkcjonowanie fizyczne	26,00 (80,0%)	28,71 (93,6%)	2,71 (0,74; 4,69); (13,6 p.p.), p = 0,0153	
	ograniczenia fizyczne w pełnieniu ról społecznych	4,14 (3,6%)	8,00 (100%)	3,86 (3,51; 4,21); (96,4 p.p.), p < 0,0001	
	odczuwanie bólu	2,90 (9,0%)	9,74 (77,4%)	6,84 (5,02; 8,67); (68,4 p.p.), p = 0,0001	
	ogólne poczucie zdrowia	9,34 (21,7%)	21,17 (80,9%)	11,83 (6,71; 16,95); (59,2 p.p.), p = 0,0013	
	zdrowie psychiczne	16,43 (45,7%)	28,14 (92,6%)	11,71 (6,83; 16,60); (46,9 p.p.), p = 0,0011	
	ograniczenia emocjonalne w pełnieniu ról społecznych	4,57 (52,4%)	6,00 (100%)	1,43 (0,03; 2,83); (47,6 p.p.), p = 0,0465	
	funkcjonowanie społeczne	6,43 (55,4%)	9,43 (92,9%)	3,00 (1,23; 77,00); (37,5 p.p.), p = 0,0060	
	witalność	12,14 (40,7%)	20,43 (82,1%)	8,29 (4,76; 11,82); (41,4 p.p.), p = 0,0012	
		PCS	30,95	51,96	21,01* (15,29; 26,73); p = 0,0001
		MCS	39,08	58,99	19,91* (9,58; 30,23); p = 0,0033

- * obliczono na podstawie dostępnych danych;
- ^ w nawiasach przedstawiono średnią punktację jako % maksymalnej liczby punktów w danej podskali;
- p.p. punkty procentowe;
- PCS wymiar fizyczny jakości życia (*Physical Component Scale*);
- MCS wymiar psychiczny jakości życia (*Mental Component Scale*).

Autorzy badania *Bygum 2009* wnioskowali, że chorzy samodzielnie stosujący C1-INH mają dobrą jakość życia. Początkowo wszyscy pacjenci odczuwali znaczące ograniczenia fizyczne, psychiczne i w funkcjonowaniu społecznym związane z HAE, a po rozpoczęciu samodzielnej terapii obserwowano u nich poprawę jakości życia i istotne statystycznie zmniejszenie częstości interwencji medycznych, $p < 0,05$. Ponadto autorzy badania wykazali znamienne poprawę średniego wyniku kwestionariusza DLQI po rozpoczęciu samodzielnych infuzji leku w porównaniu ze stanem wyjściowym, odpowiednio z 12,6 do 2,7 punktów, zmiana o 79 punktów procentowych, $p < 0,001$ (poprawa wyniku o ≥ 5 punktów świadcząca o klinicznie istotnej poprawie jakości życia). Podobnie odnotowano znamienne statystycznie poprawę wszystkich podskal kwestionariusza SF-36 (oraz obu podskal oceniających fizyczny i psychiczny wymiar jakości życia).

1.7.5 Dodatkowa ocena skuteczności klinicznej C1-INH w populacji dzieci z HAE

W 3 badaniach klinicznych bez randomizacji i grupy kontrolnej oceniano populację dzieci z HAE: *Farkas 2002* i *Farkas 2013* przeprowadzonych w tym samym ośrodku klinicznym (mediana wieku chorych w momencie pierwszego wystąpienia objawów HAE odpowiednio 5,9 i 5 lat) oraz *Kreuz 2012* (mediana wieku chorych w czasie zbierania danych 14,0 lat).

Jedynie w próbie *Farkas 2013* sprecyzowano, że koncentrat C1-INH był podawany podczas ataków obrzęku górnych dróg oddechowych (w tym między innymi obrzęków krtani stanowiących największe zagrożenie dla życia oraz obrzęków twarzy) i ataków obrzęku jamy brzusznej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (zgodnie z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym do stosowania C1-INH; w badaniu *Farkas 2002* lek był stosowany ogółem w leczeniu ostrych ataków HAE, a w próbie *Kreuz 2012* nie sprecyzowano informacji na ten temat).

W badaniu *Kreuz 2012* oceniano retrospektywnie skuteczność kliniczną terapii ataków HAE koncentratem C1-INH stosowanym samodzielnie przez 20 chorych w domu w porównaniu z wcześniejszym leczeniem prowadzonym przez lekarza u tych samych pacjentów. Ocenę powtórzono w podgrupach wyróżnionych na podstawie schematu samodzielnego stosowania C1-INH w domu – ON (po wcześniejszej konsultacji z lekarzem) i IRT (w momencie zaobserwowania wczesnych objawów ostrego ataku obrzęku). Natomiast w próbie *Farkas 2002* przedstawiono doświadczenia własne dotyczące stosowania C1-INH u 26 chorych w latach 1987-2000, a w *Farkas 2013* prospektywnie oceniano efek-

tywność kliniczną tego leku u 50 pacjentów z HAE potwierdzonym w latach 1992-2010 (w drugim badaniu przedstawiono bardziej aktualne dane, które uwzględniono w niniejszej analizie).

Ze względu na różnice w sposobie prezentacji wyników i ocenianych punktów końcowych wyniki badań *Farkas 2013* (patrz Tabela 62) i *Kreuz 2012* (patrz Tabela 61) przedstawiano w osobnych tabelach poniżej. W przypadku próby *Farkas 2013* dane odczytywano z wykresu, co wpływa na ich wiarygodność.

Tabela 61. Ocena skuteczności klinicznej C1-INH w populacji dzieci z HAE; badanie Kreuz 2012.

Ba-danie	Podgrupa	samodzielnie podawana terapia		terapia podawana przez lekarza		Ocena istotności statystycznej
		mediana (zakres)	średnia (SD)	mediana (zakres)	średnia (SD)	
Czas do początku ustępowania objawów HAE [min.]						
	populacja ogółem (N = 20)	40	bd.	60	bd.	IS
	ON (n = 15)	30	bd.	53	bd.	IS
	IRT (n = 5)	40	bd.	120	bd.	NS [^]
Częstość występowania ataków obrzęku krtani [liczba przypadków/rok]						
<i>Kreuz 2012</i>	ogółem (N = 20)	0 (0-4)	0,25 (0,91)	0 (0-12)	0,70 (2,70)	p = 0,500
	ON (n = 15)	0 (0-4)	0,27 (1,03)	0 (0-12)	0,80 (3,10)	p = 1,000
	IRT (n = 5)	0 (0-1)	0,20 (0,45)	0 (0-2)	0,40 (0,89)	p = 1,000
Hospitalizacje z powodu HAE [liczba dni/rok]						
	populacja ogółem (N = 20)	0 (0-2)	0,11 (0,46)	0 (0-55)	3,8 (12,15)	p = 0,008
	ON (n = 15)	0 (0-2)	0,14 (0,53)	0 (0-3)	0,80 (1,08)	p = 0,063
	IRT (n = 5)	0 (0-0)	0 (0)	3 (0-55)	12,6 (23,8)	p = 0,250

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] z powodu małej liczby chorych otrzymujących schemat IRT (n = 5) wykazanie istotności statystycznej różnic było niemożliwe;

^{^^} w badaniu podano dane dotyczące liczby wlewów C1-INH, co w przybliżeniu odpowiadało liczbie ataków HAE;

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie.

Tabela 62. Ocena skuteczności klinicznej C1-INH w populacji dzieci z HAE; badanie Farkas 2013.

Badanie	Liczba przypadków	Czas do początku ustępowania objawów HAE, liczba przypadków (%)				Czas do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów HAE, liczba przypadków (%)		
		< 15 minut	15-30 minut	30-60 minut	> 60 minut	< 12 godzin	12-24 godziny	24-48 godzin
Chorzy ogółem z atakami HAE (bez względu na umiejscowienie obrzęku)								
<i>Farkas 2013</i> (N = 27)	152	32 (21,1%)*	94 (61,8%)*	16 (10,5%)*	10 (6,6%)*	56 (36,8%)*	61 (40,1%)*	35 (23,0%)*
Chorzy z obrzękiem górnych dróg oddechowych								

Badanie	Liczba przypadków	Czas do początku ustępowania objawów HAE, liczba przypadków (%)				Czas do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów HAE, liczba przypadków (%)		
		< 15 minut	15-30 minut	30-60 minut	> 60 minut	< 12 godzin	12-24 godziny	24-48 godzin
	46	21 [§] (45,7%*)	22 [§] (47,8%*)	0 [§] (0%)	3 [§] (6,5%*)	46 [§] (100,0%)	0 (0%)	0 (0%)
Chorzy z obrzękiem jamy brzusznej								
	49	11 [§] (22,4%*)	24 [§] (49,0%*)	9 [§] (18,4%*)	5 [§] (10,2%*)	10 [§] (20,4%*)	30 [§] (61,2%*)	9 [§] (18,4%*)
Chorzy z obrzękiem tkanki podskórnej								
	57	0 [§] (0%)	48 [§] (84,2%*)	7 [§] (12,3%*)	2 [§] (3,5%*)	0 (0%)	31 [§] (54,4%*)	26 [§] (45,6%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ dane odczytano z wykresu.

Samodzielna terapia C1-INH charakteryzowała się znamienne krótszym czasem do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku niż wcześniejsza terapia pod nadzorem lekarza, mediany wyniosły odpowiednio 40 i 60 minut. Podobne istotne różnice między analizowanymi rodzajami terapii C1-INH (samodzielnie podawana vs podawana przez lekarza) wykazano u chorych stosujących C1-INH w domu w schemacie ON (z powodu zbyt małej liczby chorych nie było możliwe wykazanie znamienych różnic w podgrupie pacjentów stosujących schemat IRT). Obrzęki krtani występowały bardzo rzadko (bez względu na rodzaj terapii), raportowano je u 2 chorych – po zmianie terapii na samodzielne podawanie odnotowano zmniejszenie całkowitej liczby takich obrzęków z 12 do 4/rok (w populacji ogółem mediany liczby obrzęków krtani/rok wynosiły 0 dla terapii podawanej przez lekarza i samodzielnej administracji leku, różnica nieistotna statystycznie, $p = 0,50$). Zaznaczono przy tym, że ataki obrzęku krtani stanowiły potencjalne zagrożenie dla życia, ale były skutecznie leczone za pomocą C1-INH (po zastosowaniu leku obserwowano szybką regresję objawów obrzęku). Z kolei wykazano znamienne skrócenie czasu hospitalizacji chorych – średnio z 3,8 do 1,1 dnia/rok, odpowiednio dla prowadzonej terapii przez lekarza i samodzielnego podawania, $p = 0,008$ (choć mediany dla obu rodzajów terapii wynosiły 0; zaznaczono, że znamienność statystyczna różnic mogła wynikać z faktu, iż jeden chory podczas terapii z udziałem lekarza był hospitalizowany 55 razy, znacznie częściej niż pozostali). Wiadomo również, że przed zmianą terapii prowadzonej przez lekarza u 18 (90%) pacjentów raportowano nieobecność w szkole z powodu HAE, a po jej rozpoczęciu u 9 (45%) chorych.

W badaniu *Farkas 2013* w większości ataków HAE (w około 62%) rozpoczęcie ustępowania objawów obrzęku stwierdzano w czasie 15-30 minut po podaniu C1-INH. W przebiegu co piątego obrzęku (20%) działanie leku stwierdzano już w pierwszych 15 minutach (a jedynie w 7% przypadków czas ten wynosił > 60 minut). Równie szybko obserwowano rozpoczęcie ustępowania objawów obrzęku górnych dróg oddechowych – w 93,5% przypadkach stwierdzano to w czasie do 30 minut po podaniu C1-

INH (w 46% obrzęków czas ten wynosił < 15 minut, dwukrotnie większy odsetek w porównaniu do wszystkich ataków HAE). W około połowie (49%) obrzęków jamy brzusznej czas do pierwszych oznak poprawy objawów wynosił 15-30 minut, a w 20% obrzęków łagodzenie objawów obserwowano w czasie < 15 minut (podobnie jak ogółem we wszystkich atakach HAE). Najpóźniej raportowano łagodzenie objawów obrzęków tkanki podskórnej (po czasie 30-60 minut od wlewu C1-INH w 84% przypadków). Natomiast całkowite ustąpienie objawów ataku HAE uzyskiwano generalnie w pierwszej dobie po podaniu leku (w około 77% wszystkich ataków, w tym w 37% objawy ustąpiły całkowicie w czasie pierwszych 12 godzin). Również pod tym względem najlepiej kontrolowane były obrzęki górnych dróg oddechowych – we wszystkich przypadkach (100%) zanik objawów nastąpił w czasie < 12 godzin. Objawy obrzęków umiejscowionych w obrębie jamy brzusznej były całkowicie kontrolowane w trakcie pierwszej doby (około 82% przypadków), a najdłużej utrzymywały się objawy obrzęków tkanki podskórnej (w blisko połowie obrzęków [46%] ustąpienie objawów wystąpiło dopiero w drugiej dobie, nie stwierdzono żadnego takiego przypadku w czasie < 12 godzin po podaniu leku). Autorzy badania zaznaczyli dodatkowo, że ogółem w żadnym z odnotowanych ataków HAE nie zaobserwowano pogorszenia lub nawrotu objawów obrzęku w trakcie 48 godzin po zastosowaniu C1-INH.

1.7.6 Dodatkowa ocena skuteczności klinicznej C1-INH w populacji kobiet w ciąży i karmiących piersią, z HAE

W ocenie skuteczności klinicznej C1-INH podawanego kobietom z HAE w okresie ciąży i karmienia piersią uwzględniono 3 jednoośrodkowe retrospektywne badania obserwacyjne bez randomizacji i grupy kontrolnej: *Czaller 2010*, *Farkas 2007*, *Martinez-Saguer 2010* i *Obtułowicz 2008*. We wszystkich próbach pacjentkom podawano C1-INH w trakcie ostrych ataków obrzęku (których objawy były umiejscowione najczęściej w obrębie jamy brzusznej) – czyli ataków odpowiadających wnioskowanego wskazaniu refundacyjnemu do stosowania C1-INH. Dodatkowo lek stosowano poza wskazaniem w ramach krótkoterminowej terapii profilaktycznej – bezpośrednio przed porodem (lub zabiegiem aborcji) w celu uniknięcia obrzęku. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące skuteczności stosowania tego leku.

Tabela 63. Ocena skuteczności klinicznej stosowania C1-INH u kobiet z HAE w okresie ciąży i karmiących piersią w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej.

Badanie	Terapia C1-INH w trakcie ataków obrzęku	Terapia profilaktyczna C1-INH
<i>Czaller 2010</i>	<ul style="list-style-type: none"> w czasie 12 donoszonych ciąży u 9 kobiet C1-INH podano w 36 przypadkach ostrego ataku HAE[^] przed rozpoczęciem porodu 3 chore otrzymały lek w 12 przypadkach obrzęku w obrębie jamy brzusznej w okresie połogu i karmienia piersią ustąpienie objawów w czasie 15-60 minut po podaniu leku: u wszystkich pacjentek nie stwierdzono pogorszenia objawów ataku HAE lub ponownego ich wystąpienie w ciągu 72 godzin 	<ul style="list-style-type: none"> 5/9 (56%*) kobiet poddanych aborcji prewencyjnie otrzymało lek 8 razy w okresie przed interwencją lek podano profilaktycznie u 1 pacjentki przed cięciem cesarskim, u innej przed naturalnym porodem profilaktyczne podawanie leku 22 kobietom zapobiegało występowaniu ataków HAE
<i>Farkas 2007[#]</i>	<ul style="list-style-type: none"> lek podano 4 chorym w 6 przypadkach obrzęku jamy brzusznej; wszystkie przypadki były skutecznie leczone 	<ul style="list-style-type: none"> w I trymestrze ciąży lek podawano prewencyjnie w związku ze zwiększoną częstością ataków HAE u żadnej z pacjentek nie wystąpił atak HAE w trakcie leczenia
<i>Martinez-Saguer 2010</i>	<ul style="list-style-type: none"> wszystkie przypadki ataku HAE[§] w przebiegu 29 ciąży były skutecznie leczone, prowadząc do ustąpienia objawów ataku 	<ul style="list-style-type: none"> wszystkim chorym podano profilaktycznie lek tuż przed porodem u żadnej z pacjentek nie wystąpił atak HAE w trakcie porodu: 0/22 (0%)
<i>Obtułowicz 2008</i>	<ul style="list-style-type: none"> ustąpienie objawów w czasie do 60 minut po podaniu C1-INH: 5/5 (100%) 	<ul style="list-style-type: none"> prewencyjnie u 5 kobiet w chwili rozpoczęcia porodu (cięcie cesarskie), u żadnej nie wystąpił obrzęk

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] obrzęk krtani: 6 przypadków; obrzęk w obrębie jamy brzusznej: 11 przypadków; obrzęk twarzy, szyi i tułowia: 3 przypadki; ciężki obrzęk kończyn: 2 przypadki; obrzęk w obrębie jamy brzusznej i kończyn: 14 przypadków;

[§] we wszystkich przypadkach ataku obrzęku występujących w przebiegu 29 ciąży (w tym 5 obrzęków krtani potencjalnie zagrażających życiu, odnotowanych podczas 5 ciąży), w wyniku podania C1-INH uzyskiwano regresję objawów i skuteczną kontrolę choroby;

[#] w badaniu opisano chore uwzględnione w próbie *Czaller 2010*, w której przedstawiono bardziej aktualne dane.

Leczenie ataków HAE

Ogółem we wszystkich badaniach stwierdzono, że ataki HAE występujące u kobiet w ciąży były skutecznie leczone za pomocą C1-INH; ustąpienie objawów obserwowano w czasie do godziny po podaniu leku (*Obtułowicz 2008*; w próbie *Czaller 2010* podano, że czas do ustąpienia objawów wynosił 15-60 minut). Dodatkowo w badaniu *Czaller 2010* C1-INH podano w trakcie ataku HAE w obrębie jamy brzusznej 3 pacjentkom w okresie poporodowym i karmienia piersią, w każdym przypadku uzyskując kontrolę objawów obrzęku. Autorzy tego badania zaznaczyli, że u żadnej chorej nie stwierdzono pogorszenia objawów ataku HAE lub ponownego ich wystąpienie w ciągu 72 godzin. Natomiast w próbie w *Martinez-Saguer 2010* podano, że pomimo znacznego nasilenia przebiegu HAE u kobiet w ciąży, wszystkie przypadki obrzęku, w tym obrzęki krtani potencjalnie zagrażających życiu odnotowane przed lub podczas 5 ciąży, były skutecznie leczone koncentratem C1-INH (lek stosowano przed, w trakcie lub po porodzie u kobiet w 29 przypadkach ciąży).

Krótkoterminowa terapia profilaktyczna

W przypadku terapii prewencyjnej autorzy prób *Czaller 2010* i *Martinez-Saguer 2010* przedstawiali podobne dane potwierdzające skuteczność kliniczną koncentratu C1-INH – u wszystkich obserwowanych pacjentek, odpowiednio u 15 i 22, w wyniku podania leku (w dawce 500 U w *Czaller 2010* i 1000 U na godzinę przed porodem w *Martinez-Saguer 2010*) uniknięto ataku obrzęku po porodzie. Natomiast w badaniu *Obtułowicz 2008* terapię prewencyjną C1-INH w dawce 500 U otrzymało 5 chorych, u których wykonano cięcie cesarskie. Nie obserwowano u nich przypadków obrzęku.

1.7.7 Ocena bezpieczeństwa

We wszystkich włączonych badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej przedstawiono ocenę bezpieczeństwa w sposób opisowy, często dosyć ograniczony. Poniżej przedstawiono informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania koncentratu C1-INH (preparat Berinert) oddzielnie dla badań oceniających ogółem populację chorych w różnym wieku i dzieci bez względu na umiejscowienie ataku HAE, oddzielnie dla badań prowadzonych w obrębie populacji dzieci z HAE oraz osobno dla kobiet w ciąży z HAE.

Populacja chorych z ostrymi atakami HAE

Ogółem w badaniach oceniających chorych z ostrymi atakami HAE terapia koncentratem C1-INH charakteryzowała się dobrym profilem bezpieczeństwa (*Obtułowicz 2005*) i nie powodowała wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem (*Bygum 2009, Farkas 2007, Obtułowicz 2005, Zanicelli 2011*) lub występujących po podaniu leku (*Ohsawa 2013*). Jedynie w badaniu *Bygum 2009* podano, że u 2 (29%) chorych w trakcie samodzielnej terapii C1-INH konieczna była interwencja medyczna. Ponadto w próbach *Farkas 2007* i *Bork 1992* (której głównym celem była ocena bezpieczeństwa wirusowego związanego ze stosowaniem pasteryzowanego preparatu C1-INH), u żadnego z pacjentów nie odnotowano przypadków przeniesienia zakażeń wirusowych. Szczegóły dotyczące profilu bezpieczeństwa C1-INH stosowanego u chorych z ostrymi atakami HAE zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 64. Ocena bezpieczeństwa stosowania C1-INH w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej; badania Bork 1992, Bygum 2009, Farkas 2007, Obtulowicz 2005 i Zanichelli 2011.

Bada- nie	Punkt końcowy	Liczba chorych, n/N [†] (%)	Szczegóły dotyczące profilu bezpieczeństwa C1-INH
Chorzy z ostrymi atakami HAE (bez względu na umiejscowienie obrzęku)			
<i>Bork 1992</i>	zakażenie inne niż HAV, HBV: zakażenie HIV-1	0/13 (0%) 0/12 [#] (0%)	<ul style="list-style-type: none"> u 9 chorych nie odnotowano przeciwciał anti-HBs i anti-HBc (z oceny wykluczono 4 pacjentów: 1 otrzymał szczepionkę przeciwko HBV, 3 utracono z obserwacji)
<i>Bygum 2009</i>	AEs bezpośrednio związane z leczeniem	0/7 (0%)	<ul style="list-style-type: none"> u 2 (29%*) chorych konieczna była interwencja medyczna: z powodu trudności w samodzielnej iniekcji leku (n = 1) i z powodu braku skuteczności leczenia (n = 1; chory był hospitalizowany, stwierdzono u niego infekcję gardła z gorączką, którą leczono antybiotykami)
<i>Farkas 2007</i>	AEs związane z leczeniem	0/61 (0%)	<ul style="list-style-type: none"> nie odnotowano przypadków zakażeń wirusem HBV, HIV-1 i HIV-2
<i>Obtu- łowicz 2005</i>	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> u wszystkich chorych leczenie C1-INH było dobrze tolerowane
<i>Ohsawa 2013</i>	AEs	0/14 (0%)	<ul style="list-style-type: none"> u żadnego chorego nie odnotowano AEs po podaniu C1-INH
<i>Zani- chelli 2011</i>	AEs związane z leczeniem	0/47 (0%)	<ul style="list-style-type: none"> nie odnotowano AEs związanych z leczeniem

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

u 1/13 (8%) chorego nie wykonano oceny przeciwciał przeciwko HIV;

† podano liczbę chorych otrzymujących C1-INH.

Ponadto autorzy badania *Ohsawa 2013* podali, że podczas ostrych ataków obejmujących jamę brzuszną leczonych C1-INH w porównaniu do ataków niewymagających podania tego leku odnotowano istotnie statystycznie zwiększenie zarówno liczby białych i czerwonych krwinek, jak i hematokrytu oraz procentowej zawartości neutrofilów ($p < 0,01$ dla wszystkich porównań). Liczba białych krwinek była znamienne większa również w porównaniu z innymi ostrymi atakami leczonym C1-INH ($p < 0,01$). Zaznaczono przy tym, że podczas wszystkich ataków HAE u chorych obserwowano zmniejszone stężenie białka C-reaktywnego. Szczegóły na ten temat zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 65. Ocena parametrów laboratoryjnych w trakcie ostrych obrzęków jamy brzusznej w badaniu *Ohsawa 2013*.

Bada- nie	Oceniany parametr	ostre obrzęki jamy brzusznej lezione C1-INH		obrzęki nieleczone C1-INH		Ocena istotności statystycznej
		N przypadków	średnia (SD)	N przypadków	średnia (SD)	
<i>Ohsawa 2013</i>	liczba białych krwinek [$/\mu\text{l}$]	17	12253 (3148)	3	6400 (1740)	$p < 0,01$
	liczba czerwonych krwinek [$\times 10^4/\mu\text{l}$]	17	527 (50)	3	459 (42)	$p < 0,01$
	hematokryt [%]	17	46,1 (3,0)	3	41,7 (2,8)	$p < 0,01$

Badanie	Oceniany parametr	ostre obrzęki jamy brzusznej lezione C1-INH		obrzęki nieleczone C1-INH		Ocena istotności statystycznej
		N przypadków	średnia (SD)	N przypadków	średnia (SD)	
	zawartość neutrofilów [%]	17	84,1 (6,9)	3	61,2 (13,2)	p < 0,01

Populacja dzieci z HAE

Również w populacji dzieci z HAE nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych podczas stosowania C1-INH w trakcie ataków obrzęku, AEs prawdopodobnie związanych ze stosowaniem C1-INH w *Farkas 2013*, a w *Kreuz 2012* ogółem AEs, również reakcji w miejscu iniekcji. W żadnym z badań nie odnotowano przeniesienia zakażeń wirusowych. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 66. Ocena bezpieczeństwa stosowania C1-INH w populacji dzieci z HAE; badania *Farkas 2013* i *Kreuz 2012*.

Badanie	Punkt końcowy	Liczba chorych n/N ^a (%)	Szczegóły dotyczące profilu bezpieczeństwa C1-INH
<i>Farkas 2013</i>	AEs prawdopodobnie związane z leczeniem	0/27 (0%)	<ul style="list-style-type: none"> nie odnotowano przypadków przeniesienia zakażeń HBV, HCV, HIV ani wirusa B19
<i>Kreuz 2012</i>	AEs (w tym reakcje w miejscu iniekcji)	0/20 (0%)	<ul style="list-style-type: none"> terapia pod nadzorem lekarza oraz samodzielna terapia C1-INH charakteryzowała się dobrym profilem bezpieczeństwa nie odnotowano przypadków przeniesienia zakażeń HAV, HBV, HCV i HGV

^a podano liczbę chorych otrzymujących C1-INH.

Populacja kobiet w ciąży i karmiących piersią, z HAE

We wszystkich badaniach oceniających przebieg HAE u kobiet podczas ciąży i okresu poporodowego (*Czaller 2010, Farkas 2007, Martinez-Saguer 2010, Obtulowicz 2008*) przedstawiono szcątkowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania C1-INH.

Ogółem stosowanie C1-INH w analizowanej populacji chorych było bardzo dobrze tolerowane – we wszystkich próbach podano bezpośrednio, że u żadnej pacjentki otrzymującej ten lek z powodu ataków (lub prewencyjnie przed porodem) nie odnotowano działań niepożądanych lub zaburzeń parametrów laboratoryjnych (w porównaniu z okresem przed zajściem w ciążę w *Martinez-Saguer 2010*). Nie zaobserwowano aby stosowanie koncentratu C1-INH wpływało na prawidłowy przebieg ciąży (*Martinez-Saguer 2010*) czy na zdrowie dzieci urodzonych przez kobiety otrzymujące ten lek (*Czaller 2010, Obtulowicz 2008*).

W badaniu *Martinez-Saguer 2010* żadna z kobiet nie poroniła, podczas gdy w *Czaller 2009* poronieniem zakończyło się 9 (7,6%) spośród 118 analizowanych ciąż, ale żaden z przypadków nie był zwią-

zany z wcześniejszym stosowaniem C1-INH (zaznaczono przy tym, że częstość występowania poronień u kobiet z HAE była mniejsza w porównaniu z 25% odsetkiem poronień w ogólnej populacji Węgier, gdzie przeprowadzono badanie). W dwóch próbach (*Czaller 2010*, *Martinez-Saguer 2010*) zarówno u pacjentek, jak i ich dzieci nie stwierdzono przeniesienia zakażeń wirusowych. Szczegóły dotyczące profilu bezpieczeństwa terapii ataków HAE koncentratem C1-INH u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 67. Ocena bezpieczeństwa stosowania C1-INH u kobiet w ciąży i okresie karmienia piersią; badania *Czaller 2010*, *Farkas 2007*, *Martinez-Saguer 2010* i *Obtułowicz 2008*.

Badanie	AEs, n/N ^a (%)	Zakażenia, n/N [†] (%)	Szczegóły dotyczące oceny bezpieczeństwa C1-INH	
			przebieg ciąży	poronienia
<i>Czaller 2010</i>	0/13 (0%)	0/13 (0%) [§]	<ul style="list-style-type: none"> nie odnotowano porodu przed czasem wszystkie urodzone dzieci były zdrowe (z wyjątkiem HAE) 	<ul style="list-style-type: none"> żaden z 9 przypadków poronień nie był związany z C1-INH
<i>Farkas 2007</i> [#]	0/4 (0%)	bd.	<ul style="list-style-type: none"> wszystkie urodzone dzieci były zdrowe 	<ul style="list-style-type: none"> bd.
<i>Martinez-Saguer 2010</i>	0/22 (0%) [^]	0/22 (0%) [#]	<ul style="list-style-type: none"> przebieg wszystkich ciąż był prawidłowy nie odnotowano istotnych zaburzeń parametrów laboratoryjnych w porównaniu z okresem przed zajściem w ciążę u 2/37 (5%*) dzieci wystąpiły SAEs niezwiązane z C1-INH 	<ul style="list-style-type: none"> nie odnotowano
<i>Obtułowicz 2008</i>	bd. ^{&}	bd.	<ul style="list-style-type: none"> u żadnego z dzieci nie odnotowano istotnych odchyleń od normy 	<ul style="list-style-type: none"> bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† podano liczbę chorych leczonych C1-INH z powodu ataku obrzęku lub prewencyjne (przed porodem);

§ u pacjentek i dzieci oceniano zakażenia HBV, HCV i HIV i dodatkowo HAV w *Martinez-Saguer 2010*;

w badaniu opisano chore uwzględnione w próbie *Czaller 2010*, w którym przedstawiono bardziej aktualne dane;

^ nie stwierdzono żadnych AEs przed i w trakcie ciąży oraz po porodzie;

& u 5 pacjentek otrzymujących prewencyjną terapię C1-INH przed porodem tolerancja leku była bardzo dobra.

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block consisting of seven horizontal black bars]

[Redacted text]

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

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

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

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

1.8 Ludzki inhibitor C1-esterazy (C1-INH) vs konestat alfa (rhC1-INH) – porównanie pośrednie

Celem niniejszego raportu było porównanie efektywności klinicznej leku Berinert (ludzki inhibitor C1-esterazy, C1-INH) z lekiem Ruconest (konestat alfa, rekombinowany inhibitor C1, rhC1-INH). W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano jednak prób klinicznych z randomizacją, porównujących bezpośrednio obie te interwencje. Odnaleziono natomiast próby kliniczne RCT, które porównywały wspomniane interwencje z placebo (wspólny komparator): badanie *IMPACT1* (C1-INH vs placebo) oraz próbę *Zuraw 2010* (rhC1-INH vs placebo). Zaznaczyć należy, że w publikacji *Zuraw 2010* przedstawiono wynik dwóch badań o zbliżonej metodyce; w obu tych próbach włączono mniej chorych niż przewidywano, ponieważ oba zostały przerwane po przeprowadzeniu odgórnie zaplanowanej analizy wstępnej (*interim*), w której potwierdzono założenia dla głównego oraz dodatkowych punktów końcowych.

Postanowiono więc przeprowadzić porównanie pośrednie obu tych interwencji (C1-INH oraz rhC1-INH) przez wspólny komparator – placebo. Możliwość wykonania takiego porównania oceniono zestawiając ze sobą metodykę, populacje oraz interwencje odnalezionych badań, a także możliwość odniesienia poszczególnych punktów końcowych w nich ocenianych.

1.8.1 Porównanie metodyki, populacji oraz interwencji w analizowanych badaniach

Uwzględnione badania zakładały taką samą hipotezę badawczą – ocenę wyższości ocenianego leku wobec kontroli, którą w obu próbach stanowiło placebo. Obydwa były próbami wieloośrodkowymi, o bardzo dobrej jakości (5 oraz 4 punkty w skali Jadad odpowiednio dla badania *IMPACT1* oraz *Zuraw 2010*). W obu badaniach oceniano chorych w podobnym okresie obserwacji, wynoszącym maksymalnie do około 90 dni. Szczegóły metodyki zastosowanej w ocenianych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 73. Charakterystyka metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>IMPACT1</i>	ocena wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/ 5 (R2;B2;W1)	do 12 tygodni (84 dni)	nie	43 vs 39 vs 42 (C1-INH 20 vs C1-INH 10 vs placebo)	ocena skuteczności – ITT; ocena bezpieczeństwa	36 z całego świata (w tym z Polski)	CSL Behring
<i>Zuraw 2010</i>	ocena wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/ 4	do 90 dni po podaniu leku [^]	nie	29 vs 12 vs 29 (rhC1-INH 100 vs rhC1-INH)	ocena skuteczności i bezpieczeństwa	Am. Płn.: 30 (26 USA, 4 Kanada)*	Pharming Tech-

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
		(R1;B2;W1)			50 vs placebo)	stwa – mITT	EU: 11 (Europa, Izrael)*	nologies BV, Grant FDA

^ 12,9 tygodni;

* w fazie dodatkowej do badania „amerykańskiego” brało udział 20 ośrodków, a w fazie dodatkowej do „europejskiego” badania brało udział 21 ośrodków (oprócz chorych z Europy i Izraela, uwzględniono w niej również chorych z Argentyny);

Am. Płn. badanie prowadzone w Ameryce Północnej;

EU badanie prowadzone w Europie (Włochy, Hiszpania, Rumunia, Wielka Brytania) i Izraelu.

W obu próbach liczba uwzględnionych chorych nie była duża, w próbie *Zuraw 2010* liczebności te były niemal o połowę mniejsze niż w próbie *IMPACT1* (po połączeniu danych z obu prób RCT ocenianych w badaniu *Zuraw 2010*). W szczególności, w grupie chorych z badania *IMPACT1* otrzymujących zarejestrowaną dawkę leku (20 U/kg mc.) uwzględniono 43 chorych, podczas gdy w próbie *Zuraw 2010* w grupie chorych otrzymujących zarejestrowaną dawkę rhC1-INH (50 U/kg mc.) włączono jedynie 12 pacjentów.

Próby różniły się również pod względem sposobu wyboru chorych do leczenia. W próbie *IMPACT1* poszukiwano chorych z atakami choroby, którzy spełniali określone kryteria włączenia – po przeprowadzeniu oceny i pozytywnej weryfikacji chory poddawany był randomizacji do jednej z trzech grup badania. Z kolei w próbie *Zuraw 2011* chorych włączano dwuetapowo. Najpierw następował etap skryningu, w którym wybierano chorych spełniających określone kryteria włączenia (na tym etapie kryteria nie obejmowały charakterystyk ataku obrzęku). Następnie monitorowano tak wybraną grupę chorych i w przypadku stwierdzenia wystąpienia ataku choroby rozpatrywano, czy spełnia on kolejny zestaw kryteriów (definiujących charakterystykę ataku uwzględnianego w badaniu), a po ich spełnieniu chory poddawany był randomizacji do jednej z trzech grup badania. Te dwa podejścia nie powinny jednak istotnie wpływać na populację chorych poddanych randomizacji w obu badaniach, gdyż ostatecznie do poszczególnych grup przydzielani byli chorzy spełniający ogólne kryteria włączenia jak również te dotyczące charakterystyki odnotowanego napadu choroby. W obu badaniach uwzględniona w leczeniu populacja musiała spełniać więc wszystkie kryteria włączenia, które zebrano w tabeli poniżej. W kolejnej tabeli zestawiono porównanie najważniejszych charakterystyk włączonych chorych (te, które dało się porównać) populacji włączonych do obu analizowanych badań, zaprezentowano dane dla zarejestrowanych dawek obu leków.

Tabela 74. Kryteria selekcji chorych przyjęte w analizowanych badaniach.

Kryterium	IMPACT1	Zuraw 2010	Zgodność kryteriów pomiędzy badaniami
Diagnoza HAE	wrodzony obrzęk naczynioruchowy (HAE) typu I lub II – laboratoryjnie potwierdzone obniżenie aktywności inhibitora C1 (C1-INH)	kliniczne rozpoznanie HAE oraz aktywność C1-INH w osoczu < 50% normy, w przypadku ramienia „amerykańskiego” dodatkowo wymagano dowodów wykluczających obrzęk nabyty (brak niskiego poziomu C1q i/lub niewystępowanie przeciwciał anti-C1INH)	W obu badaniach wymagano potwierdzenia wrodzonego obrzęku naczynioruchowego na podstawie wyniku badań laboratoryjnych lub klinicznych, ponadto w <i>IMPACT1</i> sprecyzowano wymagania odnośnie rodzaju HAE (uwzględniono typ I oraz II), podobnie z <i>Zuraw 2010</i> wykluczano obrzęk nabyty
Charakterystyka wymaganych cech ataku	Leczenie ostrych (umiarkowanych do ciężkich) objawów HAE (objawy w obrębie twarzy lub jamy brzusznej) w czasie 5 godzin od wystąpienia ataku, uzyskując umiarkowane natężenie tych objawów po rozpoczęciu leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • zaostrenie objawów choroby lub atak choroby w obszarze jamy brzusznej, twarzy, jamy ustnej i gardła, krtani, obwodowo lub w okolicy narządów płciowych • początek wystąpienia objawów w ciągu 5 godzin przed oceną możliwości wzięcia udziału w randomizacji • ocena objawów w ≥ 1 uwzględnianej lokacji wynosząca ≥ 50 mm (na godzinę przed podaniem leku) (0 mm oznacza brak objawów, 100 mm maksymalne natężenie) 	W obu badaniach wymagano wystąpienia ostrego ataku choroby. W przypadku badania <i>IMPACT1</i> wymagano, by były to objawy w obrębie twarzy lub jamy brzusznej, o umiarkowanym lub ciężkim natężeniu. W drugim badaniu uwzględniono objawy bez względu na lokalizację, również w umiarkowanym lub cięższym natężeniu.
Wiek	≥ 6 lat	≥ 12 lat (bad. „amerykańskie”) lub ≥ 16 lat (bad. „europejskie”)	W badaniu <i>IMPACT1</i> włączono chorych już w wieku 6 lat, natomiast w drugim badaniu powyżej 12 lub 16 lat, średni wiek w obu badaniach był zbliżony (34,6 vs 40,7 lat w grupach z zalecanym dawkowaniem 20 oraz 50 U/kg, odpowiednio dla obu badań). Zakresy wieku wskazują jednak, że dzieci zostały uwzględnione tylko w badaniu <i>IMPACT1</i> : 10-71 lat, w porównaniu do 20-59 w badaniu <i>Zuraw 2010</i>
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na koncentraty C1-INH • obrzęk nabyty (z ang. <i>acquired angioedema</i>) • wszystkie inne typy obrzęku oraz bólu brzucha nie związane z upośledzeniem funkcji C1-INH • nałogowe stosowanie narkotyków, lub używanie leków przeciwbólowych podczas aktualnego ataku choroby • leczenie preparatami zawierającymi koncen- 	<ul style="list-style-type: none"> • alergia na króliki w wywiadzie oraz podawanie leków, w produkcji których wykorzystuje się króliki (np. surowice) • reakcje alergiczne w wywiadzie na preparaty koncentratu C1-INH lub białka królicze • reakcje anafilaktyczne lub ciężkie alergię na jedzenie, białka lub leki • obrzęk nabyty (AAE, z ang. <i>acquired angioedema</i>) 	W obu badaniach wykluczono chorych z obrzękiem nabytym, chorych uzależnionych od narkotyków lub stosujących leczenie innymi lekami poza analizowanymi w badaniu (w tym eksperymentalnymi). Należy zwrócić uwagę na szereg kryteriów wykluczenia związanych z możliwością wystąpienia reakcji alergicznych w badaniu <i>Zuraw 2010</i> – kryteria te nie były obecne w badaniu <i>IMPACT1</i> , a wynikały z charakteru rhC1-INH (preparat rekombinowany uzyskiwany z mleka transgenicznego)

Kryterium	IMPACT1	Zuraw 2010	Zgodność kryteriów pomiędzy badaniami
	<p>traty C1-INH lub leczenie innym lekiem wskazanym w opisywanym schorzeniu, w tym świeżo mrożonym osoczem lub preparatami z osocza w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia w ramach badania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ciąża, karmienie piersią lub ciąża planowana w trakcie badania • udowodnione lub podejrzenie uzależnienia od narkotyków • oddanie krwi w ciągu ostatnich 3 miesięcy • stos. innego leku eksperymentalnego w ciągu miesięcy poprzedzających badanie (w ciągu 1 mies. dla bad. „amerykańskiego”, w ciągu 3 mies. dla bad. „europejskiego”) • klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach rutynowych testów hematologicznych, biochemicznych oraz analiz moczu • masa ciała > 120 kg (poprawką do protokołu z dnia 17 lutego 2006 podniesiono ten próg do 128 kg) – kryterium to występowało jedynie w bad. „amerykańskim” • wszelkie schorzenia i stany chorego, które w opinii lekarza mogły zaburzyć wyniki uzyskiwane w badaniu • w przypadku bad. „amerykańskiego” dodatkowo wymagano dowodów wykluczających obrzęk nabyty [brak niskiego poziomu C1q i/lub niewystępowanie przeciwciał anti-C1-INH] • chorzy z obrzękami (lub możliwością wystąpienia takich obrzęków) zagrażającymi życiu (atak obrzęku wymagający natychmiastowej interwencji w celu uniknięcia zgonu, powikłania hipoksemii, inne niekorzystne zdarzenia zagrażające życiu) • użycie zabronionego leku po wystąpieniu napadu obrzęku uwzględnianego w badaniu 	<p>nych królików), który może wywoływać reakcje alergiczne u chorych uczulonych na alergeny królików.</p> <p>W przypadku badania <i>IMPACT1</i> nie wykluczano chorych w ciąży lub karmiących, co miało miejsce w badaniu oceniającym rhC1-INH</p> <p>Do obu badań nie włączono chorych z obrzękami bezpośrednio zagrażającymi życiu, co stanowiło pewne ograniczenie z uwagi na fakt, że była to zakładana populacja niżej analizy – tacy chorzy zostali jednak uwzględnieni w fazach dodatkowych analizowanych prób klinicznych</p>

Tabela 75. Porównanie charakterystyki populacji włączonej do ocenianych badań (odpowiadające sobie grupy leczenia).

Charakterystyka wyjściowa	IMPACT1	Zuraw 2010
Liczba chorych (N)	43	12
Średni wiek (SD), /zakres/ [lata]	34,6 (14,91), /10-71/	40,7 (12,2), /20-59/
Liczba mężczyzn (%)	13 (30,2%)	4 (33%)
Średnie BMI (SD) [kg/m ²]	27,0 (5,57)	29,8 (7,1)

W obu badaniach włączono chorych z HAE, u których diagnoza była potwierdzona wynikami badań laboratoryjnych lub klinicznych, przy czym w próbie *IMPACT1* włączono chorych z typem I oraz II, w *Zuraw 2010* nie sprecyzowano.

W obu badaniach wymagano ostrego ataku choroby o umiarkowanym lub ciężkim natężeniu. Ponieważ jednak z faz z randomizacją wykluczono chorych z najcięższymi atakami (gdyż podanie placebo takim chorym nie byłoby etyczne), w badaniu *IMPACT1* oraz *Zuraw 2010* uwzględnione populacje nie odpowiadały w pełni założonej populacji w niniejszej analizie. W próbie *IMPACT1* włączono chorych z obrzękami w obrębie jamy brzusznej lub okolicy twarzy, więc w fazie z randomizacją nie znaleźli się chorzy z obrzękiem krtani, który najczęściej zagraża życiu. W badaniu *Zuraw 2010* co prawda nie wprowadzono ograniczeń na umiejscowienie obrzęku, jednak zaznaczono że wykluczano chorych z obrzękami zagrażającymi życiu. Ponadto w badaniu tym ponad połowa chorych (około 51%) miała obrzęki obwodowe oraz okolicy narządów płciowych, które stanowią najmniejsze zagrożenie dla chorego. W przypadku obu badań chorzy z objawami zagrażającymi życiu zostali uwzględnieni w otwartych fazach dodatkowych.

W badaniach *IMPACT1* oraz *Zuraw 2010* dozwolono udział zarówno dzieci, jak również dorosłych osób, jednak granice wiekowe przyjęte w każdym z nich różniły się – w próbie *IMPACT1* w kryteriach włączenia uwzględniano dzieci już od 6 roku życia, podczas gdy w drugim badaniu od 12 lub 16. Pomimo iż potencjalnie z obu badań nie wykluczano dzieci, były one uwzględnione jedynie w próbie *IMPACT1*, gdzie średni wiek wyniósł 34,6 lat, a zakres wieku wynosił od 10 do 71 lat. Natomiast w drugiej próbie średni wiek był zbliżony i wyniósł 40,7 lat, jednak zakres wieku wynosił 20-59 lat, co świadczy o braku osób poniżej 18 roku życia w analizowanej populacji. Rozkład płci w obu badaniach był podobny w grupach otrzymujących zarejestrowane dawki odpowiednich leków – odsetek mężczyzn w obu przypadkach wynosił około 30%.

Kryteria wykluczenia częściowo pokrywały się w obu badaniach – zarówno w próbie *IMPACT1*, jak i w próbie *Zuraw 2010* wykluczano chorych z obrzękiem nabytym, chorych leczonych innymi preparatami poza stosowanymi w badaniu oraz pacjentów uzależnionych od narkotyków. W próbie *Zuraw 2010* autorzy wprowadzili jednak szereg kryteriów wykluczających chorych z alergią na alergeny królicze, co jest związane z procesem produkcyjnym rhC1-INH (białko rekombinowane) i możliwością obecności takich alergenów w stosowanym preparacie. Kolejną różnicą było wykluczanie kobiet w ciąży i karmiących z badania *Zuraw 2010* – w próbie *IMPACT1* nie wprowadzonego tego ograniczenia. Ponadto w próbie *Zuraw 2010* (w części amerykańskiej badania) wprowadzono ograniczenie ze względu na masę chorych (> 120, następnie po aktualizacji protokołu 128 kg), jednak wskaźnik masy ciała również był zbliżony w analizowanych grupach wynosząc 27,0 oraz 29,8 kg/m².

Grupa otrzymująca 20 U/kg mc. C1-INH w ramach badania *IMPACT1* była niemal czterokrotnie liczniejsza niż analogiczna grupa z badania *Zuraw 2010* (czyli chorzy otrzymujący zarejestrowane dawki leku), choć ogółem liczebności te były niskie i wyniosły odpowiednio 43 vs 12 chorych.

1.8.2 Zakres analiz

Ponieważ analizowane badania uwzględniały grupy z różnymi dawkami ocenianych leków, do porównania efektywności wybrano tylko zarejestrowane dawki (wyszczególnione w charakterystykach produktów leczniczych dla każdego z tych leków), czyli 20/U kg masy ciała dla C1-INH (badanie *IMPACT1*) oraz 50 U/kg masy ciała dla rhC1-INH (badanie *Zuraw 2010*). Pomimo podobnych założeń metodyki obu badań, zbliżonych kryteriów włączenia chorych oraz ich charakterystyk, nie udało się przeprowadzić formalnego porównania pośredniego obu interwencji przez wspólny komparator, placebo, gdyż prezentacja wyników różniła się w obu badaniach (tylko w *Zuraw 2010* przedstawiono HR wraz z 95% przedziałem ufności dla porównania wobec placebo), ponadto definicje punktów końcowych prezentowane w analizowanych badaniach nie były całkowicie zgodne.

W obu badaniach głównym punktem końcowym był czas do początku ustępowania objawów choroby, jednak nie można było ustalić czy w obu badaniach definicje tego punktu końcowego były zgodne. W próbie *IMPACT1* zaznaczono jedynie, że poprawę objawów choroby stwierdzano na podstawie odpowiedzi chorych na standardowe pytania zadawane w określonym odstępie czasu. Z kolei, w próbie *Zuraw 2010* ten punkt końcowy definiowano jako przedział czasu, w którym wynik oceny objawów wykonany przez chorych przy użyciu skali VAS uległ poprawie o ≥ 20 mm w porównaniu do wartości wyjściowej, dla 2 kolejnych pomiarów (ocena chorego). Zmiana o 20 mm na 100-mm skali VAS jest uważana za zmianę istotną klinicznie. W obu badaniach podano medianę czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów choroby, w *IMPACT1* razem z zakresem a w *Zuraw 2010* z 95% CI. Ponadto,

w próbie *Zuraw 2010* podano wartość hazardu względnego z 95% CI i wartość p dla oszacowanej różnicy wobec placebo. W badaniu *IMPACT1* nie wykonano oceny HR, dlatego nie było możliwe wykonanie porównania pośredniego przez placebo. Zaznaczyć należy, że z powodu selekcji chorych pod względem umiejscowienia objawów w badaniu *IMPACT1*, średni czas do początku ustępowania objawów choroby dotyczył w rzeczywistości jedynie obrzęków jamy brzusznej oraz okolic twarzy, podczas gdy w badaniu *Zuraw 2010* czas ten dotyczył szerszej grupy obrzęków.

Kolejnymi punktami końcowymi odpowiadającymi sobie w ocenianych badaniach był czas do całkowitego ustąpienia objawów HAE w próbie *IMPACT1* oraz czas do uzyskania minimalnych objawów choroby w próbie *Zuraw 2010*. W próbie *IMPACT1* nie zdefiniowano dokładnie kryteriów odnośnie definicji całkowitego ustąpienia objawów choroby. W badaniu *Zuraw 2010* czas do uzyskania minimalnych objawów HAE definiowano jako czas, w którym wynik VAS uległ zmniejszeniu do < 20 mm dla wszystkich anatomicznych miejsc wystąpienia ataku choroby. Podobnie jak w poprzednim punkcie końcowym podano mediany z zakresem (*IMPACT1*) lub 95% CI (*Zuraw 2010*) i w badaniu *Zuraw 2010* obliczano HR dla różnicy wobec placebo.

Pozostałe punkty końcowe dotyczące skuteczności C1-INH (odsetek chorych z pogorszeniem intensywności objawów choroby, liczba przypadków wymiotów) nie miały swoich odpowiedników w badaniu oceniającym rhC1-INH.

W ocenie bezpieczeństwa odnotowano więcej odpowiadających sobie ocenianych zdarzeń – w obu próbach oceniono częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych (z ang. *serious*) działań niepożądanych, zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych a także poszczególnych działań niepożądanych takich jak ból, ból brzucha, ból głowy, bóle pleców, biegunka oraz wymioty. W przypadku badania *IMPACT1*, działania niepożądane oceniano zarówno w czasie do czterech godzin (i dla tego okresu wyniki przedstawiono w podziale na określone dawki leku), jak również w dłuższym okresie obserwacji do 12 tygodni, jednak w przypadku dłuższego okresu obserwacji wyniki przedstawiono łącznie dla obu dawek C1-INH (10 oraz 20 U/kg masy ciała). Z kolei w drugim badaniu, *Zuraw 2010*, działania niepożądane oceniano w okresie do 90 dni i podano wyniki dla całego okresu obserwacji, bez wyróżnienia działań niepożądanych występujących w czasie do 4 godzin od podania leku. W związku z tym, dla odpowiadających sobie działań niepożądanych z obu badań nie można było formalnie wykonać porównania pośredniego, więc zestawiono odsetki chorych z określonym działaniem niepożądanim z badania *IMPACT1* (zarówno z okresu do 4 godzin po podaniu leku, jak również z całego okresu obserwacji) oraz *Zuraw 2010* i porównano je w sposób opisowy.

Ponieważ sposób prezentacji wyników w fazach dodatkowych analizowanych badań (różne, nieodpowiadające sobie podgrupy) oraz zastosowane w nich dawkowanie (stała dawka w przypadku europejskiej fazy dodatkowej) znacznie odbiegały od siebie w poszczególnych publikacjach, wyników z otwartych faz dodatkowych nie porównywano między badaniami.

1.8.3 Ocena skuteczności

W tabeli poniżej zestawiono wyniki oceny skuteczności (czas do początku ustępowania objawów oraz czas do ich całkowitego ustąpienia) w obu analizowanych badaniach, *IMPACT1* oraz *Zuraw 2010*, dla grup w których chorzy otrzymywali odpowiednio C1-INH w dawce 20 U/kg mc. oraz rhC1-INH w dawce 50 U/kg mc. W pierwszym z tych badań medianę zaprezentowano wraz z zakresem wartości, natomiast w drugim z 95% przedziałem ufności – były to jedyne miary rozrzutu przedstawione w każdej z publikacji, co również stanowi pewne ograniczenie możliwości wzajemnego odniesienia wyników.

Tabela 76. Zestawienie wyników skuteczności klinicznej u chorych leczonych C1-INH oraz rhC1-INH.

Punkt końcowy	C1-INH 20 U/kg mc.	rhC1-INH 50 U/kg mc.
Czas do początku ustępowania objawów HAE mediana [godziny]	0,50 (zakres: 0,17-24,00)	2,03 (95% CI: 1,20; 2,27)*
Czas do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów HAE mediana [godziny]	4,92 (zakres: 0,47-1486,17)	4,11 (95% CI: 4,05; 8,07)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych (przeliczenie minut na godziny).

Czas do pierwszy oznak poprawy objawów choroby był czterokrotnie mniejszy u chorych otrzymujących C1-INH w dawce 20 U/kg w porównaniu do chorych leczonych rhC1-INH w dawce 50 U/kg mc. – mediany wspomnianego czasu w tych grupach wyniosły odpowiednio 0,50 oraz 2,03 godziny. Z kolei, czas do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów HAE był podobny w obu grupach, a jego mediany wyniosły odpowiednio 4,92 vs 4,11 godziny.

1.8.4 Ocena bezpieczeństwa

W tabeli poniżej zebrano te działania niepożądane, które zostały ocenione zarówno w próbie *IMPACT1* (grupa C1-INH 20 U/kg masy ciała), jak również w próbie *Zuraw 2010* (grupa rhC1-INH 50 U/kg masy ciała). W badaniu *IMPACT1* przedstawiono wyniki zarówno dla pierwszych 4 godzin od podania leku, jak również w całym okresie obserwacji (w tym przypadku wynik dotyczył wszystkich chorych otrzymujących C1-INH, bez względu na dawkę), natomiast w badaniu *Zuraw 2010* wyniki przedstawiono jedynie dla całego okresu obserwacji.

Tabela 77. Zestawienie wyników oceny bezpieczeństwa u chorych leczonych C1-INH oraz rhC1-INH.

Działanie niepożądane	C1-INH 20 U/kg mc.	C1-INH bez względu na dawkę	rhC1-INH 50 U/kg mc.
	Do 4 godzin po podaniu leku	W całym okresie obserwacji	(w całym okresie obserwacji)
Jakiegokolwiek działania niepożądane	9 (19,6%)	55 (50,9%)	4 (33%)
Działania niepożądane związane z leczeniem	5 (10,9%)	29 (26,9%)	0 (0%)
Poważne (z ang. <i>serious</i>) działania niepożądane	0 (0%)	4 (3,7%)	0 (0%)
Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ból	0 (0,0%)	6 (5,6%)	0 (0%)
Ból brzucha	2 (4,3%)	7 (6,5%)	0 (0%)
Ból głowy	0 (0,0%)	13 (12,0%)	0 (0%)
Bóle pleców	0 (0,0%)	4 (3,7%)	1 (8%)
Biegunka	0 (0,0%)	5 (4,6%)	0 (0%)
Wymioty	1 (2,2%)	5 (4,6%)	0 (0%)

Jakiegokolwiek działania niepożądane obserwowano częściej u chorych otrzymujących C1-INH i w całym okresie obserwacji wystąpiły one u 50,9% chorych, w porównaniu do 33% w grupie leczonej rhC1-INH 50 U/kg masy ciała. W przypadku podania C1-INH 20 U/kg mc. często obserwowano działania niepożądane związane z leczeniem (wystąpiły one u 10,9% chorych w czasie 4 godzin od podania leku); ogółem u wszystkich chorych leczonych C1-INH działania niepożądane związane z leczeniem stwierdzono u 29,6% chorych, podczas gdy u pacjentów otrzymującej rhC1-INH nie stwierdzono takich działań niepożądanych.

W obu badaniach poważne (z ang. *serious*) działania niepożądane występowały rzadko (ogółem 3,7% w badaniu *IMPACT1* oraz 0% w badaniu *Zuraw 2010*) i w obu badaniach nie odnotowano zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych. Zaznaczyć należy, że poważne działania niepożądane występujące u chorych z badania *IMPACT1* dotyczyły wszystkich grup otrzymujących Berinert, czyli również chorych otrzymujących placebo, u których Berinert podawano ratunkowo, więc nie można odnieść tych wyników bezpośrednio do Ruconestu. Ponadto, tylko jedno z tych zdarzeń uznano za związane z leczeniem, ale jak się później okazało wystąpiło ono u chorego, który nie był chory na HAE (włączony do badania w wyniku błędnej diagnozy).

W przypadku poszczególnych działań niepożądanych, które dało się porównać pomiędzy badaniami, większość zdarzeń odnotowywano u chorych otrzymujących C1-INH, natomiast pacjentów leczonych

rhC1-INH nie stwierdzano tych działań niepożądanych, z wyjątkiem bólu pleców u 1 chorego (8%). W czasie czterech godzin obserwacji po podaniu C1-INH 20 U/kg mc. odnotowano jedynie ból brzucha u 2 (4,3%) chorych oraz wymioty u 1 (2,2%) pacjenta, natomiast w całym okresie obserwacji najczęściej stwierdzano bóle głowy (12,0% chorych), bóle brzucha (6,5%) oraz ból ogółem (5,6%).

1.9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

W oparciu o doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu i naukowe piśmiennictwo podział reakcji ze względu na częstość występowania przedstawia się w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym zawarte są pojedyncze przypadki.

Działania niepożądane związane z zastosowaniem leku Berinert występują rzadko. Poszczególne działania niepożądane w podziale na częstość ich występowania zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 78. Ocena bezpieczeństwa C1-INH na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Berinert.

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	brak	brak	brak	Rozwój zakrzepicy*	brak
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	brak	brak	brak	Wzrost temperatury i/lub reakcje w miejscu wkłucia	brak
Zaburzenia układu immunologicznego	brak	brak	brak	Reakcje alergiczne lub anafilaktyczne (np. tachykardia, hiper- lub hipotensja, zaczerwienienie, pokrzywka, duszność, bóle i zawroty głowy, nudności)	wstrząs

* w próbach leczenia wysokimi dawkami Berinert w profilaktyce i terapii zespołu przeciekania włośniczkowego (*Capillary Leak Syndrome*, CLS), przed, w czasie lub po operacji kardiologicznej z użyciem krążenia pozaustrojowego (wskazanie i dawka niezarejestrowane), w pojedynczych przypadkach, zakończoną zgonem.

Zastosowano standardowe postępowanie zabezpieczające przed przenoszeniem zakażeń poprzez podawanie produktów leczniczych otrzymywanych z krwi lub osocza ludzkiego, do którego należy: selekcja dawców, badanie pojedynczych donacji i pul osocza na obecność markerów wirusów i zastosowanie skutecznych metod inaktywacji/usuwania wirusów w czasie procesu wytwarzania. Pomimo tego, nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych po podaniu produktu leczniczego pochodzącego z krwi lub osocza ludzkiego. To ryzyko dotyczy nieznanymi lub nowo odkrytymi wirusów i innych czynników zakaźnych.

Podjęte środki zabezpieczające są uważane za skuteczne w stosunku do otoczkowych wirusów takich jak: HIV, HBV, HCV oraz wirusów bezotoczkowych HAV i parwowirusa B 19.

U pacjentów regularnie lub wielokrotnie otrzymujących produkty pochodzące z ludzkiego osocza należy rozważyć dodatkowo szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B.

Powyższą ocenę bezpieczeństwa opracowano na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Berinert z dnia 07.06.2013 (*ChPL Berinert 2013*).

1.10 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji UPRL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu Berinert (substancja czynna: inhibitor C1-esterazy, ludzki) w leczeniu stanów ostrych wrodzonego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II (HAE) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu Berinert.

Również na stronach *European Medicines Agency* (EMA) oraz w *European Database Of Suspected Adverse Drug Reaction Report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat produktu Berinert.

Z kolei na stronach *Food and Drug Administration* (FDA) podano, że w czasie stosowania preparatu Berinert mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości – istotne jest zatem zapewnienie dostępu do adrenaliny w leczeniu ostrych i ciężkich reakcji nadwrażliwości po przerwaniu podawania leku. Z uwagi na występowanie zdarzeń zakrzepowych, również w przypadku stosowania Berinertu poza zalecaną dawką lub wskazaniem, stwierdzono konieczność monitorowania chorych z czynnikami ryzyka zakrzepicy. Podkreślono, że w związku z tym, iż Berinert otrzymywany jest z osocza ludzkiego może on zawierać czynniki zakaźne, takie jak wirusy lub teoretycznie czynniki patogeniczne choroby Creutzfeldta-Jakoba. Z kolei w sytuacjach ataków obrzęku krtani po samodzielnym podaniu preparatu doradza się natychmiastowy kontakt z lekarzem (*FDA 2011*). Na stronie internetowej agencji, przedstawiającej komunikaty dotyczące monitorowania bezpieczeństwa stosowanych leków, dla okresu stycznia-marca 2013 r. podano, że nie zidentyfikowano żadnych nowych działań niepożądanych dotyczących Berinertu (*FDA 2013a*).

Data wyszukiwania: 26 września 2013 r.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT01108848	Patient Registry for Beriner [®] , a C1-Esterase Inhibitor.	<p>Metodyka: badanie retrospektywne, bez grupy kontrolnej.</p> <p>Cel: ocena bezpieczeństwa stosowania Berinertu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</p>	<p>Rozpoczęcie: kwiecień 2010.</p> <p>Zakończenie: kwiecień 2014 (zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego).</p> <p>Liczba uczestników: 250.</p> <p>Sponsor: CSL Behring.</p> <p>Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.</p>
NCT01760343	A Randomized, Double-blind, Single-center, Cross-over Study to Evaluate the Safety, Bioavailability and Pharmacokinetics of Two Formulations of C1-esterase Inhibitor Administered Intravenously.	<p>Metodyka: badanie z randomizacją I fazy z aktywną kontrolą.</p> <p>Cel: ocena bezpieczeństwa stosowania dawki 1500 IU nowej formuły Berinertu (CSL830).</p>	<p>Rozpoczęcie: styczeń 2013.</p> <p>Zakończenie: marzec 2013 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego).</p> <p>Liczba uczestników: 16.</p> <p>Sponsor: CSL Behring.</p> <p>Badanie zakończono, nie opublikowano wyników.</p>

1.12 Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

- [Redacted list item]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block with a yellow square icon]

[Redacted text block with a light blue background highlight]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

1.13 Dyskusja

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.14 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- [Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.15 Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2 Piśmiennictwo

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- Bernstein 2008** Bernstein J.A., Levy R.J., Wasserman R.L. i wsp. Treatment of acute abdominal and facial attacks of hereditary angioedema (HAE) with human C1 esterase inhibitor (C1-INH): results of a global, multicenter, randomized, placebo-controlled, phase II/III study (I.M.P.A.C.T.1). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 795 (Abstract LB16).
- Bernstein 2011** Bernstein JA, Ritchie B, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz DS, Obtulowicz K, Reshef A, Moldovan D, Shirov T, Grivcheva-Panovska V, Kiessling PC, Keinecke HO, Craig TJ. Hereditary angioedema: Validation of the end point time to onset of relief by correlation with symptom intensity. *Allergy Asthma Proc* 2011; 32(1):36-42.
- Bernstein 2011a** Bernstein J, Bewtra A, Hurewitz D, Wasserman R, Machnig T, Keinecke H, Craig T. Subgroup analyses of treatment response to plasma-derived C1 esterase inhibitor based on prospective data from treatment of 1085 acute hereditary angioedema attacks. Abstract 1091. *Allergy* 2011;66(Suppl. 94):419.
- Bernstein 2012** Bernstein JA, Hurewitz DS, Bewtra AK, Machnig T, Keinecke H, Craig TJ. Effect of Time to Treatment on Treatment Response With C1 Esterase-Inhibitor Concentrate (Berinert®) for Acute Hereditary Angioedema Attacks. Abstract 831. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(2):AB221.
- Bewtra 2011** Bewtra A, Hurewitz D, Wasserman R, Bernstein J, Machnig T, Keinecke H, Craig T. Efficacy of repeated administration of plasma-derived C1 esterase inhibitor in the treatment of successive acute hereditary angioedema attacks. Abstract 1090. *Allergy* 2011;66(Suppl. 94):419.
- Bewtra 2012** Bewtra AK, Levy RJ, Jacobson KW, Wasserman RL, Machnig T, Craig TJ. C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema attacks: prospective patient assessments of health-related quality of life. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33(5):427-431.
- Bork 1984** Bork K, Kreuz W, Witzke G. Hereditary angioneurotic edema. *Dtsch Med Wschr* 1984;109:1331-5.
- Bork 1992** Bork K. Prospective Virus Safety Follow-up After Therapy with a Pasteurized C1-Inhibitor Concentrate. *Biomedical Progress* 1992;5:59-61.
- Bork 2001** Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med* 2001; 161(5):714-718.
- Bork 2001a** Bork K, Koch P. Episodes of severe dyspnea caused by snoring-induced recurrent edema of the soft palate in hereditary angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(6):968-9.
- Bork 2003** Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med* 2003; 163(10):1229-1235.
- Bork 2005** Bork K, Meng G, Staubach P, et al. Treatment with C1 inhibitor concentrate in abdominal pain attacks of patients with hereditary angioedema. *Transfusion* 2005; 45 (11): 1774-84.
- Bork 2008** Bork K, Staubach P, Hardt J. Treatment of skin swellings with C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary angio-oedema. *Allergy* 2008 Jun; 63 (5): 751-7.

- Bork 2008** Bork K, Staubach P, Hardt J. Treatment of skin swellings with C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary angio-oedema. *Allergy*. 2008;63(6):751–757.
- Bork 2009** Bork K, Hardt J. Hereditary angioedema: increased number of attacks after frequent treatments with C1 inhibitor concentrate. *Am J Med* 2009 Aug; 122 (8): 780-3.
- Bork 2010** Bork K. Recurrent angioedema and the threat of asphyxiation. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(23):408-414.
- Bork 2011** Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011;112(1):58-64.
- Bork 2013** Bork K, Staubach P, Bernstein JA, Feuersenger H, Machnig T, Craig TJ. Efficacy of C1-inhibitor concentrate (Beriner[®](registered trademark)) for the treatment of cutaneous attacks of acute hereditary angioedema compared to historical untreated controls. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(2):AB31.
- Bork 2013** Bork K, Steffensen I, Machnig T. Treatment with C1-esterase inhibitor concentrate in type I or II hereditary angioedema: a systematic literature review. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34(4):312–327.
- Bork 2013a** Bork K, Staubach P, Bernstein J, Feuersenger H, Machnig T, Craig TJ. Effect of C1-inhibitor concentrate in the treatment of acute cutaneous attacks of hereditary angioedema. European Academy of Allergy and Clinical Immunology-World Allergy Organization Congress 2013. Abstract 1185. Dostępne on-line pod adresem: http://www.professionalabstracts.com/eaaci-wao2013/planner/index.php?go=abstract&action=abstract_ipanner&print=0&lprID=1743&highlight=I.M.P.A.C.T&PSID=BPCQMMKCVGHYYJXRHJHR. Data ostatniego dostępu: 06.08.2013 r.
- Bowen 2011** Bowen T. Hereditary angioedema: Beyond international consensus - circa December 2010 - The Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology Dr. David McCourtie Lecture. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2011; 7(1).
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50(6): 683-91.
- Buyantseva 2012** Buyantseva LV, Sardana N, Craig TJ. Update on treatment of hereditary angioedema. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2012; 30(2):89-98.
- Bygum 2009** Bygum A, Andersen KE, Mikkelsen CS. Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits. *Eur J Dermatol* 2009; 19(2):147-151.
- Choi 2007** Choi G, Soeters MR, Farkas H, Varga L, Obtulowicz K, Bilo B, Porebski G, Hack CE, Verdonk R, Nuijens J, Levi M. Recombinant human C1-inhibitor in the treatment of acute angioedema attacks. *Transfusion* 2007; 47(6):1028-1032.
- ChPL Beriner[®] 2013** Beriner[®] 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji. Charakterystyka produktu leczniczego z dnia 7 czerwca 2013r.
- ChPL Ruconest 2013** Ruconest 2100 j., proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 3 maja 2013 r. Dostępne online pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001223/WC500098542.pdf.
- Cicardi 1995** Cicardi M, Mannucci PM, Castelli R, Rumi MG, Agostoni A. reduction in transmission of hepatitis C after the introduction of a heat-treatment step in the production of C1 inhibitor concentrate. *Transfusion* 1995;35(3):209–12.

- Cicardi 2010** Cicardi M, Banerji A., Bracho F. i wsp. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 532–541 August 5, 2010 (badania *FAST-1* i *FAST-3*).
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Craig 2008** Craig TJ, Wasserman RL, Levy R, et al. C1-esterase inhibitor (C1-INH) - standard of care for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema (HAE); initial results of an ongoing, prospective, open-label study of North America (I.M.P.A.C.T.2) [poster]. *J Allergy Clin Immunol*, 121:S98–9.
- Craig 2009** Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, Reshef A, Ritchie B, Moldovan D, Shirov T, Grivcheva-Panovska V, Kiessling PC, Keinecke HO, Bernstein JA. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2009; 124:801-808.
- Craig 2009a** Craig T.J., Levy R.J., Wasserman R.L. i wsp. Treatment of HAE with C1 inhibitor in a randomized, placebo-controlled, dose-finding study of acute abdominal and facial attacks (I.M.P.A.C.T.1). 6th C1 Inhibitor Deficiency Workshop Budapest 22–24 May 2009: 28.
- Craig 2010** Craig TJ, Wasserman RL, Levy RJ, Bewtra AK, Schneider L, Packer F, Yang WH, Keinecke HO, Kiessling PC. Prospective study of rapid relief provided by C1 esterase inhibitor in emergency treatment of acute laryngeal attacks in hereditary angioedema. *J Clin Immunol* 2010; 30(6):823-829.
- Craig 2011** Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, Hurewitz D, Schneider LC, Levy RJ, Moy JN, Offenberger J, Jacobson KW, Yang WH, Eidelman F, Janss G, Packer FR, Rojavin MA, Machnig T, Keinecke HO, Wasserman RL. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks - Final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011; 66(12):1604-1611.
- Craig 2012** Craig TJ, Bewtra AK, Hurewitz D, Levy R, Janss G, Jacobson KW, Packer F, Bernstein JA, Rojavin MA, Machnig T, Keinecke HO, Wasserman RL. Treatment response after repeated administration of C1 esterase inhibitor for successive acute hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33(4):354-361.
- Craig 2013** Craig TJ, Rojavin MA, Machnig T, Keinecke HO, Bernstein JA. Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(3):211-215.
- Czaller 2010** Czaller I, Visy B, Csuka D, Fust G, Toth F, Farkas H. The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;152(1):44-49.
- De Filippi 1998** De Filippi F, Castelli R, Cicardi M, Soffredini R, Rumi MG, Silini E, et al. Transmission of hepatitis G virus in patients with angioedema treated with steam-heated plasma concentrates of C1 inhibitor. *Transfusion* 1998;38(3):307–11.
- De Serres 2003** De Serres J, Groner A, Lindner J. Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate (Beriner P) in hereditary angioedema: a review. jean.de.serres@aventis.com. *Transfus Apher Sci* 2003; 29(3):247-254.
- Edwards 2009** Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2009;63(6):841-54
- Farkas 2002** Farkas H, Harmat G, Fuest G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:153–61.
- Farkas 2007** Farkas H, Jakab L, Temesszentandras G, Visy B, Harmat G, Fust G, Szeplaki G, Fekete B, Karadi I, Varga L. Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(4):941-947.

- Farkas 2012** Farkas H, Zotter Z, Csuka D, Szabo E, Nebenfahrer Z, Temesszentandrási G, Jakab L, Varga L, Harmat G, Karadi I. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor - A long-term survey. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012; 67(12):1586-1593.
- Farkas 2013** Farkas H, Csuka D, Zotter Z, Szabo E, Czaller I, Varga L, Fejes J, Fust G, Harmat G. Treatment of attacks with plasma-derived C1-inhibitor concentrate in pediatric hereditary angioedema patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(3):909-911.
- FDA 2011** Highlights of prescribing information. Beriner[®]. Dostępny on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM186268.pdf>. Data ostatniego dostępu: 26.09.2013 r.
- FDA 2013** Orphan Drug Designations and Approvals. Dostępne online pod adresem <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oodpd/> Data ostatniego dostępu: 6 sierpnia 2013
- FDA 2013a** Postmarket Drug Safety Evaluation Summaries Completed from January 2013 through March 2013. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/ucm366137.htm>. Data ostatniego dostępu: 26.09.2013 r.
- Finlay 1994** Finlay A.Y., Khan GK. Dermatology life quality index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 210-16.
- Frank 2008** Frank MM. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VI: novel therapies for hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100(1 Suppl 2):S23-29.
- Gadek 1980** Gadek JE, Hosea SW, Gelfand JA, et al. 1980. Replacement therapy in hereditary angioedema: successful treatment of acute episodes of angioedema with partly purified C1 inhibitor. *New Engl J Med*, 302:542–6.
- Gartlehner 2008** Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008; 24(2):170-7
- Glenny 2005** Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ i Group., International Stroke Trial Collaborative. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*. 2005; 9(26):1-134.
- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:1106-1110.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Hurewitz 2012** Hurewitz DS, Bernstein JA, Bewtra AK, Kalina U, Machnig T, Craig TJ. Absence of Inhibitory Anti-C1 Esterase-Inhibitor Antibody Formation in Subjects Treated With C1 Esterase-Inhibitor Concentrate (Beriner[®]) for Successive Hereditary Angioedema Attacks. Abstract 830. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(2):AB221.
- Hurst 1998** Hurst NP, Ruta DA, Kind P. Comparison of the MOS short form-12 (SF12) health status questionnaire with the SF36 in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1998;37(8):862-869.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Jensen 2003** Jensen MP. The validity and reliability of pain measures in adults with cancer. *J Pain* 2003;4(1):2-21.
- Jurado-Palomo 2013** Jurado-Palomo J, Munoz-Caro J, Lopez-Serrano MC, Prior N, Cabanas R, Pedrosa M, Burgueno M, Caballero T. Management of dental-oral procedures in patients with

- hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 2013; 23(1):1-6.
- Kawalec 2013** Kawalec P, Holko P, Paszulewicz A, Obtulowicz K. Administration of conestat alfa, human C1 esterase inhibitor and icatibant in the treatment of acute angioedema attacks in adults with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. Treatment comparison based on systematic review results. *Pneumonol Alergol Pol.* 2013;81(2):95–104.
- Keating 2009** Keating GM. Human C1-esterase inhibitor concentrate (Berinert). *BioDrugs* 2009; 23(6):399-406.
- Kiessling 2008** Kiessling P.K., Craig T., Levy R. i wsp. Treatment of hereditary angioedema with human C1 esterase inhibitor: results of a global, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase II/III dose-finding study of acute abdominal and facial attacks (I.M.P.A.C.T.1). *Clin. Experimental Immunol.* 2008; 154 (supl. 1): 143–144, Abstract P220B.
- Klarmann 1996** Klarmann D, Kreuz W, Joseph-Steiner J, Ehrenforth S. Hepatitis C and pasteurized C1 inhibitor concentrate. *Transfusion* 1996;36(1):84–5.
- Krassilnikova 2010** 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.
- Kreuz 1999** Kreuz W, Fischer D, Martinez-Sanguer I, Heller C, Klarmann D. C1-Esterase inhibitor substitution in hereditary angioedema. *Biomed Progr* 1999;12.
- Kreuz 2004** Kreuz W, Martinez-Sagner I, Aygören-Persun E, Rusicke E, Klingebiel T. Individual replacement therapy (IRT) with a pasteurized C1-Inhibitor concentrate compared to prophylaxis with danazol in patients with hereditary angioedema (HAE) – a prospective study. *Blood* 2004; 104:1028 [Abstract].
- Kreuz 2009** Kretiz W, Martinez-Sagner I, Aygören-Pürsün E, et al. C1 -inhibitor concentrate for individual replacement therapy in patients with severe hereditary angioedema refractory to danazol prophylaxis. *Transfusion* 2009 Sep; 49 (9): 1987-95.
- Kreuz 2009a** Kreuz W, Martinez-Sagner I, Rusicke E, et al. Impact of the Frankfurt HAE therapy protocol on health-related quality of life (HRQoL) in 50 patients with hereditary angioedema. Poster presented at the 6th C1 Inhibitor Deficiency Workshop, Budapest, Hungary, May 22–24, 2009.
- Kreuz 2012** Kreuz W, Rusicke E, Martinez-Sagner I, Aygören-Pürsün E, Heller C, Klingebiel T. Home therapy with intravenous human C1-inhibitor in children and adolescents with hereditary angioedema. *Transfusion* 2012; 52(1):100-107.
- Kunschak 1998** Kunschak M., Engl W., Maritsch F. i wsp. A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. *Transfusion* 1998; 38:540–549.
- Lillegraven 2007** Lillegraven S, Kvien TK. Measuring disability and quality of life in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(5):827-840.
- Longhurst 2004** Longhurst HJ, O'Grady C. Home therapy for HAE: the Barts experience [abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 2004 Sep; 114 (3 Suppl.): S99-100.
- Longhurst 2007** Longhurst HJ, Carr S, Khair K. C1-inhibitor concentrate home therapy for hereditary angioedema: a viable, effective treatment option. *Clin Exp Immunol* 2007; 147(1):11-17.
- Lumry 2011** Lumry W.R., Li H.H., Levy R.J. i wsp. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2011; 107:529–537.
- Lumry 2011a** Lumry W.R., Li H.H., Levy R.J. i wsp. Results from FAST-3: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of subcutaneous icatibant in

- patients with acute hereditary angioedema (HAE) attacks [Abstract]. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (2 supl. 1): AB1.
- Machnig 2012** Machnig T, Moldovan D, Craig T, Keinecke H. Effect of time to treatment on treatment response with C1 esterase-inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2012; 67:196.
- Martinez-Saguer 1999** Martinez-Saguer I, Heller C, Fischer D, Ettingshausen CE, Kreuz W. Prophylactic treatment with pasteurised C1 inhibitor in hereditary angioedema (HAE) – a prospective 32 months follow up. American Society of Hematology, Forty First Annual Meeting, Dec. 3–7, 1999. New Orleans, LA. *Blood* 1999; 94(10), Sup 1, Abstract # 1032: 2339.
- Martinez-Saguer 2010** Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygoren-Pursun E, Heller C, Klingebiel T, Kreuz W. Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breastfeeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(2):131 e131-137.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet.* 1999;354(9193):1896-900.
- Moldovan 2012** Moldovan D, Reshef A, Fabiani J, Kivity S, Toubi E, Shlesinger M, Triggiani M, Montinaro V, Cillari E, Realdi G, Cancian M, Visscher S, Zanichelli A, Relan A, Cicardi M. Efficacy and safety of recombinant human C1-inhibitor for the treatment of attacks of hereditary angioedema: European open-label extension study. *Clin Exp Allergy* 2012; 42(6):929-935.
- Moldovan 2012a** Moldovan D, Schneider L, Hurewitz D, Wasserman R, Obtulowicz K, Machnig T, Reshef A, Craig T. Intravenous C1 esterase inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema attacks in children and adolescents. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2012; 67:198.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NFZ 10/05/2012** Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
Dostępne online pod adresem:
<http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4911>
Data ostatniego dostępu: 11 maja 2013 r.
- NICE 2012** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem:
http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf. Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Obtulowicz 2000** Obtulowicz K, Madalinski K, Chorazykiewicz M, Kowalski M, Kwiecien M. Hereditary angioedema in Poland: Characteristics of 102 patients. *Central-European Journal of Immunology* 2000; 25(1):7-10.
- Obtulowicz 2005** Obtulowicz K, Obtulowicz P, Kapusta M. Hereditary angioedema (HAE) in patients with C1 inhibitor deficiency - Cracow register. *Postepy Dermatologii i Alergologii* 2005; 22(1):23-28.
- Obtulowicz 2008** Obtulowicz K, Porebski G, Bilo B, Stobiecki M, Obtulowicz A. The course of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in women during pregnancy and delivery. *Alergia Astma Immunologia* 2008; 13(2):91-99.

- Orphanet 2013** List of orphan medicinal products in Europe with European orphan designation and European marketing authorization.
Dostępne online pod adresem:
http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf
Data ostatniego dostępu: 12 maja 2013 r.
- Oshawa 2013** Ohsawa I, Nagamachi S, Suzuki H, Honda D, Sato N, Ohi H, Horikoshi S, Tomino Y. Leukocytosis and high hematocrit levels during abdominal attacks of hereditary angioedema. *BMC Gastroenterol.* 2013; 13:123.
- Pijpstra 2010** Pijpstra R, Relan A, Haase G, Kusuma A, Cicardi M, Hack E, Giannetti B, Knulst A, Moldovan D. Clinical value of the treatment with rhC1INH of patients with hereditary angioedema suffering from an acute peripheral angioedema attack. *Allergy.* 2010;65(suppl. 92):444.
- Prematta 2008** Prematta MJ, Prematta T, Craig TJ. Treatment of hereditary angioedema with plasma-derived C1 inhibitor. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4(5):975-982.
- Riedl 2013** Riedl MA, Levy RJ, Suez D, Lockey RF, Baker JW, Relan A, Zuraw BL. Efficacy and safety of recombinant C1 inhibitor for the treatment of hereditary angioedema attacks: a North American open-label study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 110(4):295-299.
- Rusicke 2006** Rusicke E, Martinez-Saguer I, Aygoren-Pursun E, Kreuz W. Home treatment in patients with hereditary angioedema (HAE). *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:S180.
- Sardana 2011** Sardana N, Craig TJ. Recent advances in management and treatment of hereditary angioedema. *Pediatrics* 2011; 128(6):1173-1180.
- Schneider 2013** Schneider L, Hurewitz D, Wasserman R, Obtulowicz K, Machnig T, Moldovan D, Reshef A, Craig TJ. C1-INH concentrate for treatment of acute hereditary angioedema: a pediatric cohort from the I.M.P.A.C.T. studies. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24(1):54-60.
- Staubach 2006** Staubach P, Meng G, and Bork K. Treatment with pasteurized C1 Inhibitor concentrate in abdominal pain attacks of patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 117 (suppl):S179, 2006
- Waytes 1996** Waytes A.T., Rosen F.S., Frank M.M. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1630–1634.
- WE nr 141/2000** Rozporządzenie (WE) 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16.12.1999 w sprawie sierocych produktów leczniczych
Dostępne online pod adresem:
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=DD:15:05:32000R0141:PL:PDF>
Data ostatniego dostępu: 12 maja 2013 r.
- Wells 2012** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem:
http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- Xu 2013** Xu YY, Buyantseva LV, Agarwal NS, Olivieri K, Zhi YX, Craig TJ. Update on treatment of hereditary angioedema. *Clin Exp Allergy* 2013; 43(4):395-405.
- Zanichelli 2011** Zanichelli A, Vacchini R, Badini M, Penna V, Cicardi M. Standard care impact on angioedema because of hereditary C1 inhibitor deficiency: a 21-month prospective study in a cohort of 103 patients. *Allergy* 2011; 66(2):192-196.
- Zuraw 2010** Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, Nuijens JH, Relan A, Visscher S, Haase G, Kaufman L, Hack CE. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks

in patients with hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol 2010; 126(4):821-827
e814.

Załączniki

Rozdział

III

3.1 Konestat alfa (rhC1-INH) vs placebo – badania z randomizacją

3.1.1 Opis metodyki włączonych badań

W publikacji *Zuraw 2010* zaprezentowano wyniki dwóch niezależnych badań z randomizacją oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo (dane kliniczne i laboratoryjne) ludzkiego rekombinowanego inhibitora C1-esterazy (konestat alfa, rhC1-INH) w leczeniu ostrych ataków wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE), w porównaniu do podawania placebo (roztwór soli fizjologicznej). Jedno z badań, „amerykańskie”, prowadzone było w 30 ośrodkach na terenie Ameryki Północnej, w USA i Kanadzie (C1 1205-01, NCT00225147), a drugie, „europejskie”, w 11 ośrodkach europejskich i izraelskich (C1 1304-01, NCT00262301) – badania te nie były publikowane oddzielnie i charakteryzowały się bardzo zbliżoną metodyką. W obu próbach włączono mniej chorych niż przewidywano, ponieważ oba badania zostały zatrzymane po przeprowadzeniu odgórnie zaplanowanej analizy wstępnej (*interim*), w której potwierdzono założenia dla głównego oraz dodatkowych punktów końcowych. Z tego względu autorzy przedstawili wyniki łącznie dla obu badań (dlatego ogółem badanie nazywane będzie *Zuraw 2010*). Odnaleziono również doniesienie konferencyjne *Pijpstra 2010*, które prezentowało ocenę obrzęków obwodowych, jednak obrzęki te nie są docelowym obszarem analizy (ponadto wyniki dla tej podgrupy można odnaleźć w głównej publikacji), więc abstrakt nie został uwzględniony w analizie.

Produkt leczniczy Ruconest (konestat alfa) jest refundowany we wskazaniu: przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną. Populacja włączona do badania *Zuraw 2010* nie do końca odpowiadała wskazaniu refundacyjnemu – przed randomizacją ze względów etycznych wykluczano pacjentów z obrzękami zagrażającymi życiu (którzy jednak mogli wziąć udział w otwartej fazie dodatkowej), ponadto połowa włączonych chorych miała obrzęki obwodowe lub narządów płciowych, a takie obrzęki mają najmniejsze nasilenie (za najcięższe uznawane są obrzęki krtani, a następnie jamy brzusznej, twarzy, jamy ustnej i gardła). Również dawkowanie leku nie było całkowicie zgodne z zalecanym w *ChPL Ruconest 2013* – lek powinno się podawać w dawce 50 U/kg masy ciała, taką dawkę stosowano tylko w próbie „amerykańskiej”, więc liczba chorych otrzymująca ją była o połowę mniejsza niż w pozostałych grupach (grupie z dawka 50 U/kg mc. i grupie placebo), jednak w „amerykańskiej” fazie dodatkowej stosowaną zalecaną dawkę leku.

Obydwa badania miały na celu ocenę wyższości (hipoteza *superiority*) rhC1-INH podanego pacjentom w trakcie ataku HAE we wpływie na szybkość ustępowania obrzęku, w porównaniu do roztworu soli fizjologicznej (placebo).

Obie próby posiadały dodatkowe otwarte fazy (OLE, z ang. *open-label extension*), do których włączono chorych leczonych w ramach fazy z randomizacją oraz dodatkowo, pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania. Wyniki fazy dodatkowej do „europejskiego” badania opisano w publikacji *Moldovan 2012*, natomiast do badania „amerykańskiego” w publikacji *Riedl 2013*. W dodatkowych fazach oceniano bezpieczeństwo i skuteczność terapii rhC1-INH u chorych z powtarzającymi się atakami. W OLE do badania „europejskiego” oceniano administrację odgórnie ustalonej dawki leku, 2100 U, podawanej w razie potrzeby (w przeciwieństwie do etapu z randomizacją, gdzie dawkowanie było ustalane na podstawie masy ciała chorego). Takie dawkowanie było wprowadzone w celu zweryfikowania jego akceptacji w ramach standardów praktyki klinicznej w Europie. W „europejskiej” OLE uczestniczyło 21 ośrodków (oprócz chorych z Europy i Izraela, uwzględniono w niej również chorych z Argentyny). W OLE do badania „amerykańskiego” chorym podawano lek w dawce 50 U/kg masy ciała (dawkowanie zgodne z zalecanym), z możliwością podania kolejnej dawki na podstawie odpowiedzi na leczenie. W tej fazie dodatkowej brało udział 20 ośrodków z USA i Kanady.

Tabela 81. Charakterystyka metodyki badania RCT włączonego do oceny efektywności rhC1-INH (Zuraw 2010).

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
Zuraw 2010 (faza RCT)	ocena wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/4 (R1;B2;W1)	do 90 dni po podaniu leku [^]	nie	29 vs 12 vs 29 (rhC1-INH 100 vs rhC1-INH 50 vs placebo)	ocena skuteczności i bezpieczeństwa – mITT	Am. Płn.: 30 (26 USA, 4 Kanada) EU: 11 (Europa, Izrael)	Pharming Technologies BV, Grant FDA
Riedl 2013 (OLE Am. Płn.); Moldovan 2012 (OLE EU)	ocena efektywności	NICE: 7/8	bd.	nie	OLE Am. Płn.: 62; OLE EU: 57		OLE Am. Płn.: 20; OLE EU: 21*	

[^] 12,9 tygodni;

* oprócz chorych z Europy i Izraela, uwzględniono w niej również chorych z Argentyny;

Am. Płn. badanie prowadzone w Ameryce Północnej;

EU badanie prowadzone w Europie (Włochy, Hiszpania, Rumunia, Wielka Brytania) i Izraelu;

OLE otwarta faza wydłużona, bez randomizacji i grupy kontrolnej.

Badanie finansowane było przez firmę Pharming Technologies BV, dodatkowe fundusze dla badania „amerykańskiego” pochodziły z grantu FDA.

Próba charakteryzowała się dobrą jakością (Tabela 6), została oceniona na 4 punkty w skali Jadad (na 5 możliwych). Przyznano punkty za zastosowanie randomizacji przy włączaniu chorych do grup, za wprowadzenie podwójnego zaślepienia poprzez podawanie placebo oraz za opis utraty chorych z badania (ze względu na brak opisu procesu randomizacji nie przyznano 5-tego punktu). Dodatkowe

fazy również charakteryzowały się wysoką jakością – uzyskały 7 na 8 możliwych punktów w skali NICE służącej do oceny badań bez grupy kontrolnej (nie przyznano punktu za konsekwentny sposób rekrutacji chorych, ponieważ autorzy publikacji nie podali takiej informacji).

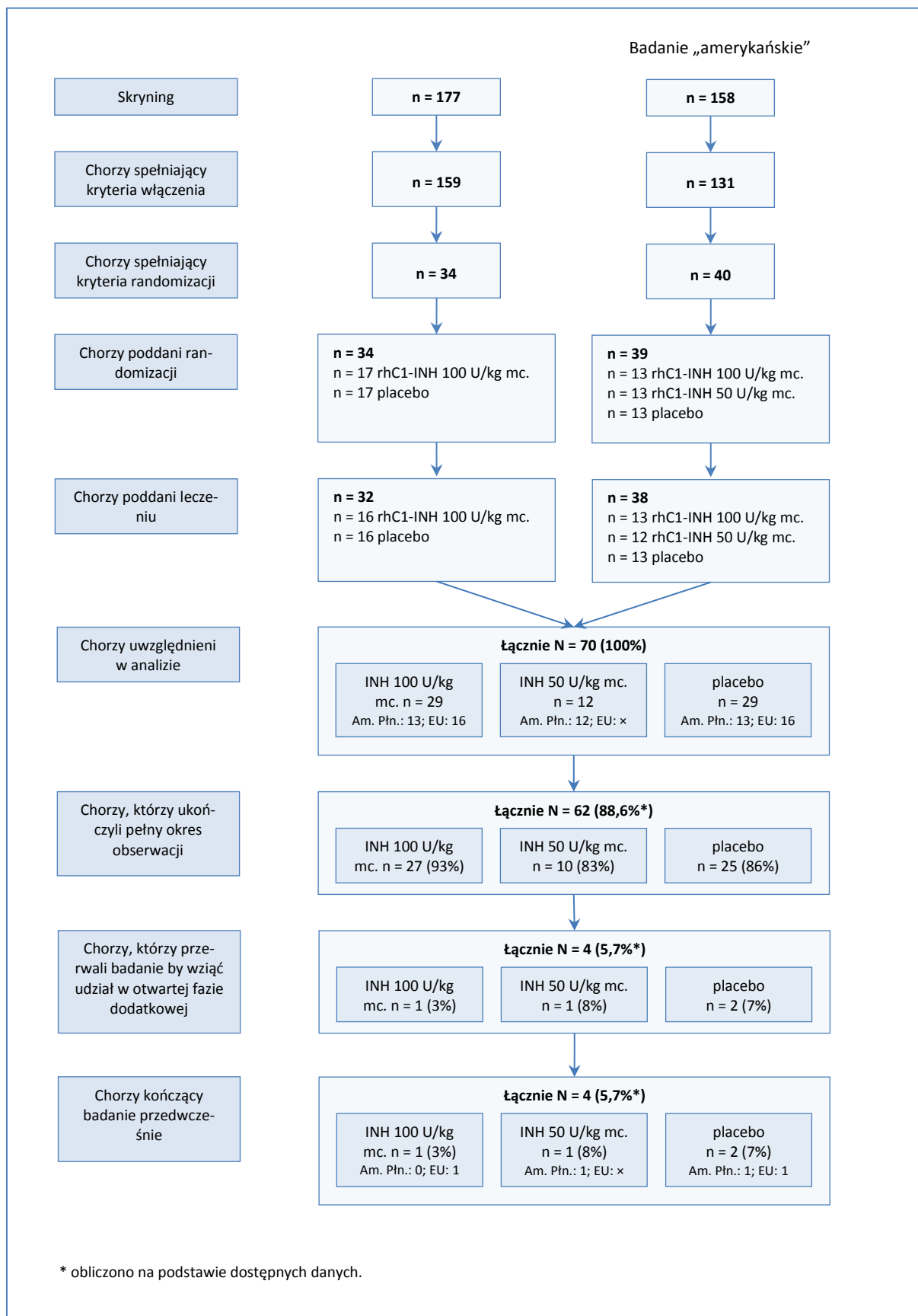
Tabela 82. Wynik oceny jakości badania Zuraw 2010 według skali Jadad.

Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacja o utracie pacjentów z badania
tak	brak szczegółowego opisu; losowe włączanie do grup w stosunku 1:1:1	podwójne	stosowano placebo	tak

W trakcie skryningu włączono 290 chorych, 70 spośród tych pacjentów (32 z badania „europejskiego” i 38 z „amerykańskiego”) spełniło kryteria randomizacji (zdefiniowane na podstawie charakterystyki ataku choroby, patrz Tabela 83), zostało poddanych randomizacji i otrzymało przypisaną interwencję (Wykres 2). Chorzy poddani randomizacji oraz leczeniu byli porównywalni do pacjentów spełniających wstępne kryteria włączenia, ale nie poddanych leczeniu – większość chorych nie otrzymała leczenia ze względu na atak HAE nie spełniający kryteriów randomizacji i leczenia. Spośród 34 pacjentów z badania „europejskiego” z ostrym atakiem obrzęku, 32 otrzymało leczenie, 16 lek rhC1-INH w dawce 100 U/kg mc. i 16 placebo. Dwóch chorych zostało poddanych randomizacji, jeden nie otrzymał leczenia z powodu spontanicznej regresji obrzęku, a u drugiego wystąpił obrzęk zagrażający życiu. Z kolei w badaniu „amerykańskim” 39 chorych poddano randomizacji, a 38 otrzymało leczenie, 13 podano 100 U/kg mc. rhC1-INH, 12 – 50 U/kg mc. rhC1-INH, a 13 – placebo. Jeden chory przypisany do mniejszej dawki leku nie otrzymał jej z powodu zbyt małego nasilenia obrzęku, ogólny wynik VAS < 50 mm.

Do analizy włączono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali badaną interwencję (mITT). Chorzy, u których ustępowanie objawów obrzęku lub minimalne objawy nie wystąpiły w okresie obserwacji byli cenzorowani w momencie ostatniej oceny ogólnego wyniku skali VAS dla poszczególnych obszarów ciała. Ośmiu (11,4%) chorych nie ukończyło okresu obserwacji (do 90 dni po podaniu interwencji), 4 otrzymało rhC1-INH w związku z wystąpieniem kolejnego ataku HAE, a 4 utracono z obserwacji. Żaden z chorych nie został wycofany z badania z powodu wystąpienia AEs zagrażających życiu po administracji leku.

Wykres 2. Przepływ chorych w okresie z randomizacją w badaniu Zuraw 2010.



Do faz dodatkowych do badania „europejskiego” i „amerykańskiego” włączano pacjentów, którzy wyrazili zgodę na udział i otrzymali przynajmniej jedną dawkę rhC1-INH w trakcie OLE. Autorzy „amerykańskiej” OLE podali, że ze względu na małą liczbę chorych, u których wystąpiło więcej niż 5 ataków HAE, analizę statystyczną wykonano dla pierwszych 5 ataków, a pozostałe przypadki obrzęków opisano oddzielnie. W fazie dodatkowej do badania „amerykańskiego” wzięło udział 62 chorych (12 leczonych w ramach próby RCT, 50 włączonych tylko do OLE), spośród nich 10 (16%) pacjentów zakończyło badanie przedwcześnie (4 wycofało zgodę na udział po fazie z randomizacją, 2 wycofało się po otrzymaniu 2 dawek leku w trakcie OLE, a 4 chorych utracono z obserwacji, ang. *lost to follow-up*). Żaden chory nie zakończył badania z powodu działań niepożądanych. Ten etap badania prowadzony był w okresie od 1 marca 2007 do 20 stycznia 2010. W OLE „europejskiej” wzięło udział 57 chorych (7 leczonych również w fazie z randomizacją) i żaden chory nie zakończył leczenia z powodu działań niepożądanych.

3.1.2 Charakterystyka włączonej populacji

3.1.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniu zastosowano podwójne kryteria selekcji (Tabela 83), pierwsze dotyczyły ogółem włączenia chorych do badania na etapie skryningu, drugie kryteria dotyczyły charakterystyki napadu HAE, po spełnieniu których chorych poddawano randomizacji do grup interwencji.

Ogółem na etapie skryningu włączano chorych na HAE, w wieku ≥ 12 lat (w przypadku badania „amerykańskiego”) lub ≥ 16 lat (w badaniu „europejskim”). Kliniczna diagnoza choroby musiała być potwierdzona oceną zawartości funkcjonalnego C1-INH w osoczu rzędu $< 50\%$ wartości prawidłowej.

Już na etapie skryningu wykluczano pacjentów z alergią na króliki, reakcjami alergicznymi na preparaty koncentratu C1-INH lub białka królicze. Wykluczano również pacjentów z reakcjami anafilaktycznymi lub ciężkimi alergiami na jedzenie, białka lub leki. Nie włączano też osób, którym podawano leki, w produkcji których wykorzystuje się króliki (np. surowice) oraz stosujących inne leki eksperymentalne w ciągu miesięcy poprzedzających badanie (1 miesiąca dla badania „amerykańskiego”, 3 miesięcy dla badania „europejskiego”).

Wykluczano pacjentów z obrzękiem nabytym. Nie włączano również chorych o udowodnionym lub podejrzanym uzależnieniu od narkotyków. Wykluczano pacjentów z klinicznie istotnymi nieprawidłowościami w wynikach rutynowych testów hematologicznych, biochemicznych oraz analiz moczu, a w badaniu „amerykańskim” także chorych o masie ciała przekraczającej 128 kg. Wszelkie schorzenia i stan chorego, które w opinii lekarza mogły zaburzyć wyniki uzyskiwane w badaniu również wykluczały z badania.

W badaniu „amerykańskim” kobiety w wieku reprodukcyjnym musiały wykazać się ujemnym wynikiem testu ciąży oraz zobowiązać się do stosowania uznanej metody antykoncepcji. Ciąża aktualna lub planowana w najbliższym czasie oraz karmienie piersią stanowiły czynniki wykluczające udział w badaniu.

Chorzy musieli wyrazić pisemną zgodę na udział w badaniu, a w przypadku niepełnoletnich pacjentów zgodę musieli wyrazić opiekunowie.

Chorzy spełniający kryteria selekcji przyjęte na etapie skryningu byli oceniani pod kątem włączenia do właściwego badania i poddania randomizacji. Kryterium podstawowym było zaostrzenie objawów choroby lub atak choroby obejmujący jamę brzuszną, okolice twarzy, jamy ustnej i gardła, krtani, obwodowo lub w okolicy narządów płciowych. Objawy musiały wystąpić w ciągu 5 godzin przed oceną możliwości wzięcia udziału w randomizacji. Ocena objawów w przynajmniej jednym miejscu obrzęku musiała wynosić ≥ 50 mm na skali VAS (na godzinę przed podaniem interwencji). Chorzy z obrzękami (lub możliwością wystąpienia takich obrzęków) zagrażającymi życiu (atak obrzęku wymagający natychmiastowej interwencji w celu uniknięcia zgonu, powikłania hipoksemii, inne niekorzystne zdarzenia zagrażające życiu) byli wykluczani z próby z randomizacją. Użycie zabronionego leku po wystąpieniu napadu obrzęku uwzględnianego w badaniu również wykluczało z udziału w próbie RCT.

Ponadto chorzy mogli zostać wykluczeni z badania już po losowym przydzieleniu do grup, ale przed podaniem leku, jeśli zaobserwowano zmniejszenie intensywności objawów tuż przed administracją leku – redukcja wyniku VAS o ≥ 20 mm tuż przed podaniem leku w porównaniu do pomiaru wykonanego 1 godzinę przed podaniem leku. Wykluczano również chorych, u których istniały silne dowody świadczące o braku związku objawów z HAE.

Tabela 83. Kryteria selekcji chorych przyjęte w badaniu Zuraw 2010.

Etap badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Skryning	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 12 lat (bad. „amerykańskie”) lub ≥ 16 lat (bad. „europejskie”) pisemna zgoda na udział w badaniu kliniczne rozpoznanie HAE oraz zawartość funkcjonalnego C1-INH w osoczu $< 50\%$ normy, w przypadku bad. „amerykańskiego” dodatkowo wymagano dowodów wykluczających obrzęk nabyty (brak niskiego poziomu C1q i/lub niewystępowanie przeciwciał anti-C1INH) 	<ul style="list-style-type: none"> alergia na króliki w wywiadzie oraz podawanie leków, w produkcji których wykorzystuje się króliki (np. surowice) reakcje alergiczne w wywiadzie na preparaty koncentratu C1-INH lub białka królicze reakcje anafilaktyczne lub ciężkie alergie na jedzenie, białka lub leki obrzęk nabyty (AAE, z ang. <i>acquired angioedema</i>) ciąża, karmienie piersią lub ciąża planowana w trakcie badania[^] udowodnione lub podejrzenie uzależnienia od narkotyków

Etap badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Randomizacja	<ul style="list-style-type: none"> spełnienie kryteriów dla skryningu zaostrenie objawów choroby lub atak choroby w obszarze jamy brzusznej, twarzy, jamy ustnej i gardła, krtani, obwodowo lub w okolicy narządów płciowych początek wystąpienia objawów w ciągu 5 godzin przed oceną możliwości wzięcia udziału w randomizacji ocena objawów w ≥ 1 uwzględnianej lokacji wynosząca ≥ 50 mm (na godzinę przed podaniem leku) (0 mm oznacza brak objawów, 100 mm maksymalne natężenie) 	<ul style="list-style-type: none"> oddanie krwi w ciągu ostatnich 3 miesięcy stos. innego leku eksperymentalnego w ciągu miesięcy poprzedzających badanie (w ciągu 1 mies. dla bad. „amerykańskiego”, w ciągu 3 mies. dla bad. „europejskiego”) klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach rutynowych testów hematologicznych, biochemicznych oraz analiz moczu masa ciała > 120 kg (poprawką do protokołu z dnia 17 lutego 2006 podniesiono ten próg do 128 kg) – kryterium to występowało jedynie w bad. „amerykańskim” wszelkie schorzenia i stany chorego, które w opinii lekarza mogły zaburzyć wyniki uzyskiwane w badaniu wszystkie zmiany stanu chorego od momentu skryningu, wykluczające chorych na podstawie przyjętych dla skryningu kryteriów włączenia chorzy z obrzękami (lub możliwością wystąpienia takich obrzęków) zagrażającymi życiu (atak obrzęku wymagający natychmiastowej interwencji w celu uniknięcia zgonu, powikłania hipoksemii, inne niekorzystne zdarzenia zagrażające życiu) użycie zabronionego leku po wystąpieniu napadu obrzęku uwzględnianego w badaniu
Po randomizacji, a przed podaniem leku	-	<ul style="list-style-type: none"> zmniejszenie się intensywności objawów tuż przed administracją leku (redukcja wyniku VAS o ≥ 20 mm tuż przed podaniem leku w porównaniu do pomiaru wykonanego 1 godzinę przed podaniem leku) silne dowody świadczące o braku związku objawów z HAE

[^] u kobiet w wieku reprodukcyjnym wymagano ujemnego wyniku testu ciążyowego oraz stosowania uznanej metody antykoncepcji (punkt wymagany tylko w bad. „amerykańskim”).

Do faz dodatkowych włączano pacjentów, którzy spełniali kryteria skryningu do fazy z randomizacją oraz nowych pacjentów, którzy spełniali początkowe kryteria selekcji (w tym ataki zagrażające życiu, które były wykluczane z etapu z randomizacją). Wykluczano pacjentów z obrzękiem nabytym oraz z alergią na króliki w wywiadzie, a w „amerykańskiej” OLE podano, że kryteria wykluczenia były takie jak dla etapu z randomizacją.

3.1.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Na etapie skryningu zidentyfikowano 290 chorych potencjalnie spełniających kryteria włączenia do badania. Wśród tych pacjentów 70 chorych otrzymało leczenie w fazie z randomizacją, a 220 nie podano leku (głównie z powodu nie spełnienia kryteriów dotyczących ataku HAE). Charakterystyki chorych poddanych leczeniu i nie poddanych leczeniu były podobne. U pacjentów średnio występowało

rocznie kilkanaście ciężkich ataków HAE (patrz tabela poniżej), a większość pacjentów przyjmowała leki profilaktyczne.

Tabela 84. Wyjściowa charakterystyka demograficzna chorych włączonych do badania Zuraw 2010 na etapie skryningu.

Charakterystyka	Badanie „amerykańskie”		Badanie „europejskie”	
	chorzy leczeni	chorzy nieleczeni	chorzy leczeni	chorzy nieleczeni
N	38	93	32	127
Liczba mężczyzn (%)	10 (26%*)	34 (37%*)	15 (47%*)	52 (41%*)
Średnia wieku (SD) [lata]	35,3 (13,3)	40,2 (13,3)	44,5 (15,4)	40,8 (13,5)
Średnia masa ciała (SD) [kg]	77,3 (19,3)	82,8 (20,4)	80,2 (18,9)	70,5 (15,2)
Średnia liczba ciężkich ataków w przeliczeniu na rok (SD)	16 (13)	15 (28)	18 (14)	8 (18)
Stosowanie leków profilaktycznych [^] , n (%)	32 (84%*)	69 (74%*)	21 (66%*)	74 (58%*)

[^] leki przeciwzakrzepowe, androgeny, osoczipochodne preparaty C1-INH, lub ich kombinacja.

Ogółem w próbie RCT uczestniczyło 70 chorych na HAE, 29 otrzymało rhC1-INH w dawce 100 U/kg mc., 12 lek w dawce 50 U/kg mc. (mniejsza liczba chorych wynika z faktu, że w próbie „europejskiej” nie podawano takiej dawki leku), a 29 placebo. Grupy były porównywalne pod względem charakterystyk demograficznych (Tabela 9), umiejscowienia obrzęku, wyników VAS przed leczeniem i układu dopełniacza (*complement parameters*) (Tabela 86).

Włączeni chorzy mieli ≥ 17 lat, mediana wieku w każdej z grup była bliska 40 lat (tylko 3 pacjentów miało 17 lat). Odsetek mężczyzn uczestniczących w badaniu był mniejszy niż 50%. Prawie wszyscy chorzy byli rasy białej (włączono 2 chorych rasy czarnej i 3 azjatyckiej). Średnia masa ciała włączonych pacjentów wynosiła około 80 kg (74 do 86,6 kg, w zależności od grupy), przy średnim wzroście około 170 cm.

Obrzęki okolicy twarzy i krtani wystąpiły u 20% chorych, obrzęk jamy brzusznej raportowano u 37% pacjentów, natomiast obrzęki obwodowe i narządów płciowych wystąpiły u 51% chorych (odpowiednio 48% i 3%). Należy zaznaczyć, że u chorych otrzymujących zalecaną dawkę leku (50 U/kg mc.) nie wystąpiły obrzęki w okolicy twarzy i krtani – częstość występowania takich obrzęków różniła się pomiędzy grupami (patrz Tabela 86). U ponad połowy chorych odnotowano pogorszenie obrzęku przed podaniem leczenia (poprawę stwierdzono u około 30% chorych, a u około 20% nie odnotowano zmian nasilenia ocenianych wg skali VAS). Średnio nasilenie objawów w najcięższym miejscu obrzęku przed rozpoczęciem wlewu leku wynosiło prawie 80 mm (na 100 mm możliwych).

Tabela 85. Wyjściowa charakterystyka demograficzna chorych włączonych do badania Zuraw 2010 (etap z randomizacją).

Charakterystyka wyjściowa	rhC1-INH 100			rhC1-INH 50		placebo	
	Ogółem N = 29	Am. Płn. N = 13	EU N = 16	Am. Płn. N = 12	Ogółem N = 29	Am. Płn. N = 13	EU N = 16
Mediana wieku (SD), /zakres/ [lata]	40,8 (15,0) [^]	34,2 (15,7), /17-66/	46,1 (14,5), /19-67/	40,7 (12,2), /20-59/	39,1 (14,3) [^]	32,4 (11,3), /17-55/	44,5 (16,8), /17-71/
Wiek [†] , n (%)	< 18	1 (3,4%)*	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (6,9%)*	1 (8%)
	18-65	25 (86,2%)*	11 (85%)	14 (88%)	12 (100%)	24 (82,8%)*	12 (75%)
	≥ 65	3 (10,3%)*	1 (8%)	2 (13%)	0 (0%)	3 (10,3%)*	0 (0%)
Liczba mężczyzn (%)	13 (44,8%)*	5 (38%)	8 (50%)	4 (33%)	8 (27,6%)*	1 (8%)	7 (44%)
Rasa, n (%)	biała (White)	28 (96,6%)*	12 (92%)	16 (100%)	12 (100%)	27 (93,1%)*	11 (85%)
	czarna (Black)	0 (0%)*	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,4%)*	0 (0%)
	azjatycka (Asian)	1 (3,4%)*	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,4%)*	0 (0%)
Średni wzrost (SD) [cm]	170,12 (9,5) [^]	168,8 (7,2)	171,2 (11,3)	170,2 (8,1)	168,0 (8,4) [^]	164,8 (6,8)	170,6 (9,7)
Średnie BMI (SD) [kg/m ²]	27,6 (5,9) [^]	26,1 (5,3)	28,9 (6,4)	29,8 (7,1)	25,9 (5,2) [^]	25,6 (5,8)	26,2 (4,8)
Średnia masa ciała (SD) [kg]	80,1 (18,5) [^]	75,1 (19,2)	84,2 (18,0)	86,6 (22,7)	74,0 (18,3) [^]	69,9 (15,7)	77,3 (20,4)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
[^] średnia ważona;
[†] wiek w momencie ataku, czyli w dniu podania interwencji;
 Am. Płn. badanie prowadzone w Ameryce Północnej;
 EU badanie prowadzone w Europie (Włochy, Hiszpania, Rumunia, Wielka Brytania) i Izraelu.

Tabela 86. Charakterystyka chorych z atakami HAE zgodnymi z kryteriami włączenia i poddanychmi leczeniu; badanie Zuraw 2010.

Charakterystyka ataku		rhC1-INH 100 N = 29	rhC1-INH 50 N = 12	placebo N = 29
Mediana (zakres) /IQR/ czasu od rozpoczęcia ataku do rozpoczęcia wlewu [min.]		240 (125-1746) /209-322/	347 (221-1391) /299-788/	285 (140-425) /210-325/
Oceniane miejsce obrzęku, n (%) [*]	okolica twarzy i krtani	4 (14%)	0 (0%)	10 (34%)
	okolica narządów płciowych	0 (0%)	1 (8%)	1 (3%)
	obrzęk obwodowy	15 (52%)	6 (50%)	13 (45%)
	jama brzuszna	12 (41%)	5 (42%)	9 (31%)
	łącznie (76 ataków)	31	12	33
Przebieg ataku przed leczeniem, n (%) [†]	pogorszenie	14 (52%)	6 (50%)	19 (66%)
	brak zmian	5 (19%)	2 (17%)	4 (14%)
	poprawa	8 (30%)	4 (33%)	6 (21%)

Charakterystyka ataku		rhC1-INH 100 N = 29	rhC1-INH 50 N = 12	placebo N = 29
Średni (SD) /zakres/ wynik VAS w najcięższym^ miejscu obrzęku przed rozpoczęciem infuzji [mm]		78,3 (15,4) /28-100/	77,6 (14,4) /51-99/	80,2 (14,5) /49-100/
Początkowe dane dotyczące układu dopełniacza, mediana (zakres)	aktywność funkcjonalna C1-INH [% wartości normalnej]‡§	28 (28-39)	28 (28-39)	28 (28-42)
	przeciwciała C1-INH [µg/ml]§	50 (30-365)	58 (30-87)	56 (30-360)
	C1q [U/ml]§	84 (10-143)	72 (50-92)	69 (14-115)
	C4 [µg/ml]§	50 (15-215)	57 (18-100)	39 (15-208)

- * 5 chorych (2 z grupy 100 U/kg mc. rhC1-INH i 3 z grupy placebo) miało obrzęk zgodny z kryteriami włączenia więcej niż w jednym miejscu;
- † pogorszenie obrzęku: zwiększenie wyniku VAS od pomiaru początkowego (T = -1h) do rozpoczęcia infuzji (T = 0); brak zmian obrzęku: brak zmian wyniku VAS w czasie T = -1h do T = 0; poprawa obrzęku: zmniejszenie wyniku VAS w czasie od T = -1h do T = 0;
- ^ kolejność „ciężkości” miejsca ataku: obrzęk krtani, obrzęk okolicy brzusznej, obrzęk okolicy twarzy, jamy ustnej i gardła, obrzęk okolicy narządów płciowych, obrzęk obwodowy;
- ‡ dolna granica wykrywalności: 28%;
- § wartości prawidłowe: aktywność funkcjonalna C1-INH: 70-130% wartości normalnej; przeciwciała C1-INH: 210-390 µg/ml; C1q: 34-96 U/ml; C4: 100-400 µg/ml;
- IQR odstęp międzykwartylowy (z ang. *interquartile range*);
- T punkt czasowy (z ang. *timepoint*).

W publikacjach *Moldovan 2012* i *Riedl 2013* przedstawiono opis faz dodatkowych odpowiednio do badania „europejskiego” i „amerykańskiego”. Do „europejskiej” OLE włączono 57 leczonych pacjentów, u których wystąpiły łącznie 194 ataki HAE (Tabela 87), 16 chorych otrzymało rhC1-INH dla pojedynczego ataku, a 41 pacjentów było leczonych w trakcie wielokrotnych ataków. Z kolei w „amerykańskiej” OLE oceniano 62 chorych, u których wystąpiło 168 ataków HAE (od 1 do 8 ataków na pacjenta), 20 chorych miało leczonych 1 atak HAE w trakcie OLE, u 34 pacjentów leczono 2-5 ataków, a u 8 chorych 6-8 ataków.

W „europejskiej” OLE ponad połowa chorych stosowała terapię podtrzymującą lub profilaktyczną w momencie skryningu (większość z nich przyjmowała androgeny), podczas gdy w „amerykańskiej” OLE taką terapię stosowało 37% pacjentów.

Połowa chorych z „europejskiej” oraz „amerykańskiej” OLE pierwszy atak miała w jamie brzusznej, u około 30% pacjentów 1. atak HAE odnotowano w obszarze twarzy, jamy ustnej, gardła i krtani (w „amerykańskiej” OLE 20%) albo obwodowo. Najrzadziej obserwowano obrzęk okolicy narządów płciowych. Również kolejne ataki HAE najczęstsze były w wymienionych wyżej obszarach ciała.

W obu fazach dodatkowych uczestniczyli chorzy o podobnej średniej wartości BMI, dla którego zakres wynosił od 19 do 40-44 kg/m². Masa ciała uczestników „europejskiej” OLE wynosiła od 43,8 do 120,0 kg, dla drugiej OLE nie podano takich danych.

Tabela 87. Wyjściowa charakterystyka chorych włączonych do faz dodatkowych do badania „europejskiego” (Moldovan 2012) i do badania „amerykańskiego” (Riedl 2013); badanie Zuraw 2010.

Charakterystyka wyjściowa	OLE do badania „europejskiego” (Moldovan 2012) N = 57	OLE do badania „amerykańskiego” (Riedl 2013) N = 62
Średni wiek (SD) /zakres/ [lata]	36,3 (15,6) /16-68/	33,3 (13,1) /13-61/
Liczba mężczyzn (%)	20 (35%)	24 (39%)
Średnia wartość BMI (zakres) [kg/m ²]	25,6 (19-40)	27,6 (19-44)
Liczba chorych pochodzenia kaukaskiego (%)	57 (100%)	54 (87%)**
Średnie spożycie alkoholu [jednostek tygodniowo]	0,4	bd.
Średnie zużycie nikotyny [liczba papierosów na tydzień]	21,4	bd.
Liczba ataków	194	168
Liczba chorych leczonych rhC1-INH	1 atak	16 (28%*)
	wielokrotne ataki	41 (72%*) (n = 34 2-5 ataków; n = 7 ≥ 6 ataków)
		20 (32%*) 42 (68%*) (n = 34 2-5 ataków; n = 8 6-8 ataków)
Liczba chorych stosujących w momencie skryningu terapię podtrzymującą lub profilaktyczną	31 (54,4%)	23 (37%)
	androgeny	25 (43,9%*)
Leki stosowane w momencie skryningu, n (%)	leki przeciwkrwotoczne	2 (3,5%*)
	koncentraty C1-INH przed procedurą stomatologiczną/zabiegiem chirurgicznym	2 (3,5%*)
	profilaktycznie osoczopochodne C1-INH	2 (3,5%*)
		bd.
		bd.
		bd.
		bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** ponadto 5 (8%) chorych było Afroamerykanami, 2 (3%) Azjatami, 1 (2%) rasy innej.

Tabela 88. Wyjściowa ocena ataków HAE w trakcie fazy dodatkowej do badania „europejskiego” (Moldovan 2012) i do badania „amerykańskiego” (Riedl 2013); badanie Zuraw 2010.

„europejska” OLE		1. atak n = 50 [^]	2. atak n = 41	3. atak n = 30	4. atak n = 15	5. atak n = 10	Pop. ogólna N = 57
Średni początkowy wynik VAS (-1h) (SD) [†]		81,4 (14,96)	79,0 (12,82)	81,8 (14,25)	83,3 (11,84)	86,4 (15,47)	
Miejsce obrzęku, n (%) [‡]	jama brzuszna	25 (51%)	16 (39%)	15 (50%)	8 (53%)	7 (70%)	38 (67%)
	okolica twarzy i krtani	15 (31%)	11 (27%)	12 (40%)	5 (33%)	2 (20%)	24 (42%)
	obwodowo	14 (29%)	16 (39%)	6 (20%)	3 (20%)	1 (10%)	29 (51%)
	okolica narządów płciowych	2 (4%)	2 (5%)	1 (3%)	1 (7%)	0	5 (9%)
„amerykańska” OLE		1. atak n = 50	2. atak n = 42	3. atak n = 26	4. atak n = 20	5. atak n = 15	Pop. ogólna N = 62
Średni początkowy wynik VAS (-1h) (SD)		76,7 (13,8)	74,1 (15,6)	76,9 (14,6)	79,6 (13,5)	82,9 (12,1)	
Miejsce obrzęku, n (%)	jama brzuszna	25 (50%)	21 (50%)	14 (56%)	8 (40%)	6 (40%)	44 (71%)
	okolica twarzy i krtani	10 (20%)	13 (31%)	3 (12%)	4 (20%)	3 (20%)	20 (32%)
	obwodowo	16 (32%)	9 (21%)	12 (48%)	7 (35%)	8 (53%)	32 (52%)
	okolica narządów płciowych	3 (6%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	6 (10%)

[^] 7 chorych miało pierwszy atak w trakcie fazy z randomizacją, dlatego nie są wymienieni w :1. ataku”;

[†] początkowy wynik VAS dla 1 chorego był pominięty we wszystkich analizach, ze względu na brak danych dla całkowitego wyniku VAS w trakcie 1. ataku;

[‡] niektórzy chorzy mieli obrzęki w kilku miejscach ciała.

3.1.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W próbie *Zuraw 2010* chorzy w wyniku randomizacji zostali przydzieleni do 3 grup interwencji (w badaniu „europejskim” do 2), w ramach których po wystąpieniu objawów HAE i spełnieniu przyjętych kryterium selekcji dotyczących charakterystyki obrzęku otrzymali konestat alfa w dawce 100 U/kg masy ciała lub w dawce 50 U/kg masy ciała (tylko w badaniu „amerykańskim”) lub roztwór soli fizjologicznej (placebo). Leki podawane były we wlewie dożylnym. Chorzy otrzymywali jedną dawkę interwencji. Zabronione było również stosowanie innych leków (wymienione w tabeli poniżej), w przypadku ich zastosowania stwierdzano niepowodzenie leczenia.

Tabela 89. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbie RCT Zuraw 2010 i fazach dodatkowych (Moldovan 2012, Riedl 2013) – opis interwencji.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Leczenie dodatkowe
Badanie z randomizacją „europejskie” i „amerykańskie” (Zuraw 2010)	rhC1-INH [^] 100 U/kg mc. we wlewie dożylnym w obu badaniach RCT	placebo (roztwór soli fizjologicznej)	W przypadku stosowania leków przedstawionych poniżej stwierdzano niepowodzenie leczenia (patrz również definicja niepowodzenia leczenia Tabela 14): <ul style="list-style-type: none"> – leki oznaczone kodem ATC N02A (opioidy) – C1-INH oznaczone kodem ATC B02AB (inhibitory proteinyazy) – świeżo mrożone osocze oznaczone kodem ATC B05AA (preparaty krwiozastępcze i frakcje białkowe osocza) – leki przeciwbólowe oznaczone kodem ATC N02 (leki przeciwbólowe) – leki przeciwwymiotne oznaczone kodem ATC A04A (leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom) – kwas traneksamowy oznaczony kodem ATC B02AA (aminokwasy)* – kwas ε-aminokapronowy oznaczony kodem ATC B02AA (aminokwasy)*
OLE do badania „europejskiego” (Moldovan 2012)	rhC1-INH w dawce 2100 U w powolnym wlewie dożylnym; dozwolone było podanie w razie konieczności 2 kolejnych wlewów (według uznania badacza)		<ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano
OLE do badania „amerykański” (Riedl 2013)	rhC1-INH 50 U/kg mc. we wlewie dożylnym; w razie konieczności dozwolone podanie kolejnej dawki 50 U/kg mc.		<ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano

[^] 1 U zdefiniowany jest jako ilość zawarta w 1 ml ludzkiego osocza (*pooled normal human plasma*);

* uznawano za niepowodzenie leczenia tylko w przypadku, gdy dawkę zwiększono w stosunku do tej stosowanej na początku ataku.

Metodyka prób z randomizacją zakładała przeprowadzenie dodatkowych otwartych faz wydłużonych, w których podawano lek rhC1-INH chorym z nawracającymi atakami HAE. W OLE do badania „europejskiego” pacjentom podawano rhC1-INH w ustalonej dawce 2100 U, co odpowiada dawce 30 U/kg dla chorego o masie ciała 70 kg. Dozwolone było podanie 1-3 wlewów leku, co pozostawiono do decyzji badacza. W OLE do badania „amerykańskiego” chorzy otrzymywali rhC1-INH w dawce 50 U/kg mc. w ciągu 1 godziny od ataku HAE i potwierdzenia jego zgodności z kryteriami włączenia. Do decyzji badacza pozostawiono kwestię podania kolejnej dawki 50 U/kg mc. w czasie 4 godzin od podania pierwszej dawki. W fazach OLE zaznaczono, że chorych wypisywano ze szpitala po 4 godzinach od podania leku lub po uzyskaniu minimalnych albo po całkowitym ustąpieniu objawów.

Spośród 194 leczonych ataków HAE w „europejskiej” OLE w 110 (57%) 1 fiołka rhC1-INH (2100 U) była wystarczająca do ustąpienia objawów HAE, w 68 przypadkach (35%) podano 2 fiołki (4200 U) i w 15 (8%) 3 fiołki (6300 U), jeden pacjent otrzymał 5 fiołek (naruszenie protokołu), Tabela 90. Autorzy podali, że tylko 2 z 84 ataków (24%), w czasie których podano dodatkową dawkę leku, miało pogorszenie wyniku skali VAS w momencie administracji dodatkowej dawki (nie można ustalić czy po-

danie drugiej dawki skutkowało uzyskaniem efektu klinicznego). Ogółem mediana dawki wyniosła 34 U/kg, a chorzy, którzy otrzymali 3 fiołki leku mieli większą średnią masę ciała niż pacjenci, którzy otrzymali mniejszą sumaryczną dawkę leku. Większy odsetek obrzęków jamy brzusznej i obrzęków obwodowych był leczonych pojedynczym wlewem 2100 U rhC1-INH (odpowiednio 74% i 64%) w porównaniu do obrzęków okolicy twarzy i krtani (28%). U chorych, u których konieczne było podanie drugiej fiołki z lekiem mediana czasu, w czasie którego podano drugą dawkę wyniosła 65 minut (zakres: 5-250). Liczba zużywanych fiołek z lekiem nie zwiększała się wraz z liczbą ataków.

Ogółem 89,9% ataków HAE raportowanych w trakcie „amerykańskiej” OLE (151/168) leczonych było pojedynczą dawką rhC1-INH 50 U/kg mc. Nie zaobserwowano konieczności intensyfikowania dawki w kolejnych atakach choroby (nie raportowano utraty skuteczności ani zwiększenia częstości AEs), wśród ataków HAE od 6. do 8. w 86,7% przypadków do ustąpienia objawów wystarczyło podanie tylko jednej dawki leku (Tabela 91).

Tabela 90. Masa ciała i BMI chorych w trakcie fazy dodatkowej do badania „europejskiego” (Moldovan 2012).

	Wszystkie dawki	Dawka 2100 U	Dawka 4200 U	Dawka 6300 U [^]
Liczba ataków (% całkowitej)	194 (100%)	110 (57%)	68 (35%)	16 (8%)
Zakres masy ciała [kg]	43,8-120,0	53,2-110,7	43,8-120,0	52,5-100,1
Średnia masa ciała [kg]	72,9	72,3	73,3	75,0
Zakres BMI [kg/m ²]	18,5-40,6	18,8-33,3	18,5-40,6	21,0-32,7
Średnie BMI [kg/m ²]	26,4	26,0	27,1	26,2

[^] włączając jedno leczenie dawką 10 500 U rhC1-INH.

Tabela 91. Masa ciała i BMI chorych w trakcie fazy dodatkowej do badania „amerykańskiego” (Riedl 2013).

Leczenie rhC1-INH	1. atak N = 50	2. atak N = 42	3. atak N = 25	4. atak N = 20	5. atak N = 15
1 dawka	45 (90%)	39 (93%)	24 (92%)	19 (95%)	11 (73%)
2 dawki	5 (10%)	3 (7%)	2 (8%)	1 (5%)	4 (27%)

3.1.4 Skuteczność kliniczna

W badaniu *Zuraw 2010* głównym punktem końcowym była ocena czasu do początku ustępowania objawów HAE. Oceniano również czas do uzyskania minimalnych objawów HAE, a także częstość występowania niepowodzenia terapii (definicje zawiera tabela poniżej).

Tabela 92. Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu *Zuraw 2010*.

Punkt końcowy		Definicja
Główny	Czas do początku ustępowania objawów HAE	Przedział czasu, w którym wynik oceny objawów w którymkolwiek obszarze anatomicznym przy użyciu skali VAS uległ poprawie o ≥ 20 mm w porównaniu do wartości wyjściowej, dla 2 kolejnych pomiarów (ocena chorego). Zmiana o 20 mm na 100-mm skali VAS jest uważana za zmianę istotną klinicznie
	Czas do uzyskania minimalnych objawów HAE	Czas, w którym wynik VAS uległ zmniejszeniu do < 20 mm dla wszystkich obszarów anatomicznych wystąpienia ataku choroby.
Dodatkowe	Niepowodzenie leczenia (<i>therapeutic failure</i>)	Stwierdzone było w przypadku wystąpienia przynajmniej jednego z następujących warunków: <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoczęcie ustępowania objawów w czasie dłuższym niż 4 godziny; 2) nawrót ataku choroby (<i>relapse of the attack</i>), zdefiniowany jako wzrost wyniku skali VAS do wartości początkowej lub powyżej po rozpoczęciu ustępowania objawów (w czasie pierwszych 4 godzin); 3) obrzęk w nowym miejscu (<i>a new location of the attack</i>), ogólny wynik skali VAS większy niż 0 w którymkolwiek momencie w czasie do 4 godzin dla obszaru, w którym ogólny wynik skali VAS na początku wynosił 0 (lub brakujący wynik VAS); 4) użycie leków, które mogą zakłócać ocenę pomiarów skuteczności rhC1-INH przed rozpoczęciem ustępowania objawów (listę leków zawiera Tabela 12).

Ocena skuteczności interwencji w napadach HAE oceniana była za pomocą punktów przyznawanych przez pacjentów w skali VAS. W celu oceny skuteczności terapii w obrębie różnych części ciała, chory proszony był o zaznaczenie na skali nasilenia objawów obrzęku (od 0 oznaczającego „brak objawów”, do 100 – „ekstremalne nasilenie”). Ocenę wykonywano 1 godzinę przed podaniem leku (T = -1 h), w momencie rozpoczęcia podawania leku (punkt początkowy, T = 0) i następnie w różnych punktach czasowych (w zależności od punktu końcowego), oddzielnie dla każdego z 4 miejsc ciała (w których objawy występowały): (a) jamy brzusznej, (b) narządach płciowych, (c) twarzy, (d) jamy ustnej, gardła i krtani oraz obwodowej.

Wyniki punktów końcowych ocenianych jako czas do wystąpienia zdarzenia przedstawiono w postaci median i 95% przedziałów ufności i oceniano za pomocą krzywych Kaplan-Meiera. Dane te analizowano modelem proporcjonalnych hazardów Coxa, z rodzajem próby klinicznej („amerykańskie” i „europejskie”) i interwencją (rhC1-INH i placebo) stanowiącymi zmienne niezależne (*covariates*). Model regresji Coxa używano do oszacowania hazardu względnego (HR) wraz z 95% CI i wartości „p” dla dwustronnego testu porównującego rhC1-INH z placebo. Liczbę chorych z niepowodzeniem terapii

w obrębie grup porównywano dokładnym modelem regresji logistycznej, z badaniem jako zmienną niezależną i dawką w grupie jako zmienną zależną (*factor*). Dane prezentowano w postaci ilorazu szans (OR) wraz z 95% CI dla porównania rhC1-INH vs placebo. Zastosowano hierarchiczny model oceny – najpierw porównywano lek w dawce 100 U/kg z placebo, a w przypadku istotnego wyniku porównywano lek w dawce 50 U/kg z placebo. Przyjęto poziom istotności $p = 0,05$.

3.1.4.1 Czas do początku ustępowania objawów HAE

Czas do początku ustępowania objawów HAE definiowano jako przedział czasu, w którym wynik oceny objawów w którymkolwiek obszarze anatomicznym przy użyciu skali VAS uległ poprawie o ≥ 20 mm w porównaniu do wartości wyjściowej, dla 2 kolejnych pomiarów (ocena chorego). Zmiana o 20 mm na 100-mm skali VAS jest uważana za zmianę istotną klinicznie (Zuraw 2010). Przedstawiono również wyniki oceny wykonywanej przez badacza. Dane zebrano w tabeli poniżej, pogrubioną czcionką wyróżniając wyniki istotne statystycznie.

Tabela 93. Czas do początku ustępowania objawów HAE; badanie Zuraw 2010.

Metoda oceny	rhC1-INH		placebo, N = 29	HR (95% CI)
	dawka, N	mediana (95% CI) [min.]	mediana (95% CI) [min.]	
Wynik skali VAS	100 U/kg mc., N = 29	66 (61; 122) EU: 64 (40; 123) Am. Płn.: 68 (62; 132)	495 (245; 520) EU: 520 (480; 720) Am. Płn.: 258 (240; 495)	3,26 (1,85; 5,74); p < 0,001
	50 U/kg mc., N = 12	122 (72; 136)		2,68 (1,23; 5,85); p = 0,013
Ocena badacza	100 U/kg mc., N = 29	54 (30; 64)	245 (60; 495)	2,47 (1,42; 4,32); p = 0,001
	50 U/kg mc., N = 12	71 (42; 124)		1,61 (0,76; 3,43); p = 0,214

Am. Płn. badanie prowadzone w Ameryce Północnej;

EU badanie prowadzone w Europie (Włochy, Hiszpania, Rumunia, Wielka Brytania) i Izraelu.

Ogółem wynik oceny nasilenia objawów obrzęku w skali VAS uległ szybszemu zmniejszeniu po podaniu rhC1-INH niż placebo. Czas do uzyskania oznak poprawy objawów HAE był istotnie statystycznie krótszy w grupie rhC1-INH 100 U/kg mc. niż placebo, mediany wyniosły odpowiednio 66 (95% CI: 61; 122) i 495 (95% CI: 245; 520) minut, HR = 3,26 (95% CI: 1,85; 5,74), $p < 0,001$. Również dla mniejszej dawki konestatu alfa (50 U/kg mc.) wykazano istotnie szybsze (mediana 122 minut) rozpoczęcie łagodzenia objawów niż w grupie placebo, HR = 2,68 (95% CI: 1,23; 5,85), $p = 0,013$.

Autorzy badania podali, że mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów po podaniu leku rhC1-INH w ocenie badacza były zbliżone do wyników wg skali VAS w ocenie chorego (w przypadku grupy placebo mediana była dwukrotnie mniejsza). W obu porównaniach obliczony hazard względny wskazywał na większe prawdopodobieństwo szybszego rozpoczęcia ustępowania objawów po poda-

niu rhC1-INH w porównaniu do placebo, jednak tylko dla większej dawki (100 U/kg mc.) wynik był istotny statystycznie, HR = 2,47 (95% CI: 1,42; 4,32), p = 0,001 (dla porównania mniejszej dawki p = 0,214).

3.1.4.1.1 Czas do początku ustępowania objawów HAE – analiza w podgrupach

Autorzy badania *Zuraw 2010* przedstawili wyniki oceny głównego punktu końcowego w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyki obrzęku oraz w podgrupach wyróżnionych na podstawie płci. Wyniki analizy zebrano w poniższej tabeli, pogrubionym drukiem zaznaczając wyniki istotne statystycznie.

Tabela 94. Czas do początku ustępowania objawów HAE – analiza w podgrupach; badanie Zuraw 2010.

Podgrupa	dawka	rhC1-INH	placebo	HR (95% CI)
		mediana (95% CI) [min.], N	mediana (95% CI) [min.], N	
Mężczyźni	100 U/kg mc.	64,0 (40,0; 128,0), N = 13	496,0 (480,0; 720,0), N = 8	37,24 (4,15; 334,58); IS
	50 U/kg mc.	74,5 (46,0; 250,0), N = 4		38,47 (2,93; 504,83); IS
Kobiety	100 U/kg mc.	67,0 (62,0; 123,0), N = 16	320,0 (125,0; 718,0), N = 21	2,53 (1,25; 5,12); IS
	50 U/kg mc.	125,5 (72,0; 148,0), N = 8		2,06 (0,83; 5,09); NS
Obrzęk jamy brzusznej	100 U/kg mc.	50 (40; 68), N = 12	243 (35; 720), N = 9	2,52 (0,92; 6,87); NS
	50 U/kg mc.	70 (29; 148), N = 5		2,99 (0,76; 11,80); NS
Obrzęk obwodowy	100 U/kg mc.	75 (63; 128), N = 15	560 (480; 720), N = 13	3,93 (1,68; 9,16); IS
	50 U/kg mc.	124 (79; 136), N = 6		3,15 (0,97; 10,23); NS
Obrzęk okolicy twarzy i krtani	100 U/kg mc.	70,0 (60,0; 120,0), N = 4	306,0 (70,0; 495,0), N = 10	bd.
	50 U/kg mc. †	–		–
Pogorszenie obrzęku‡	100 U/kg mc.	64,5 (55,0; 75,0), N = 16	487,0 (120,0; 496,0), N = 19	3,55 (1,64; 7,67); IS
	50 U/kg mc.	128,0 (70,0; 148,0), N = 7		2,79 (0,98; 7,94); NS
Obrzęk łagodny lub umiarkowany§	100 U/kg mc.	65,0 (61,0; 128,0), N = 10	289,0 (120,0; 718,0), N = 14	2,96 (1,19; 7,38); IS
	50 U/kg mc.	121,0 (72,0; 128,0), N = 7		1,97 (0,70; 5,52); NS
Obrzęk ciężki§	100 U/kg mc.	68,0 (60,0; 123,0), N = 19	495,0 (243,0; 720,0), N = 15	5,08 (2,15; 12,03); IS
	50 U/kg mc.	136,0 (29,0; 250,0), N = 5		4,79 (1,37; 16,76); IS

‡ pogorszenie obrzęku: zwiększenie wyniku VAS od pomiaru początkowego (T = -1h) do rozpoczęcia infuzji (T = 0);

§ obrzęki łagodne, umiarkowane, ciężkie określone przez wynik oceny badacza (odpowiednio 2, 3, i 4);

† żaden chory z tej grupy nie miał ataku w okolicy twarzy i krtani;
 IS istotne statystycznie;
 NS nieistotne statystycznie.

Zarówno u mężczyzn jak i u kobiet stwierdzono większą skuteczność rhC1-INH niż placebo w zmniejszeniu czasu do rozpoczęcia łagodzenia objawów. Z wyjątkiem porównania dawki 50 U/kg mc. u kobiet, wykazano, że rhC1-INH zamiennie bardziej zmniejsza czas do poprawy objawów HAE w porównaniu z roztworem soli.

W każdej z wyróżnionych podgrup oszacowane prawdopodobieństwo skrócenia czasu do wystąpienia łagodzenia objawów HAE było większe u chorych, którzy otrzymali rhC1-INH niż u pacjentów, którym podano sól fizjologiczną. Wyniki istotne statystycznie uzyskiwano tylko dla dawki 100 U/kg mc., porównanie dawki 50 U/kg mc. z placebo było istotne statystycznie tylko u chorych z ciężkim obrzękiem. Natomiast porównanie dawki 100 U/kg mc. wskazało na istotne statystycznie różnice wobec placebo w podgrupach chorych z obrzękiem obwodowym, u pacjentów z pogorszeniem obrzęku, a także z łagodnym lub umiarkowanym obrzękiem (u chorych z obrzękiem jamie brzusznej różnice nie były statystycznie znamienne). Mediany czasu do rozpoczęcia łagodzenia objawów choroby wynosiły od 50 do 124 minut w grupach rhC1-INH w porównaniu do 243 do 560 minut w grupie placebo. Czas do rozpoczęcia łagodzenia objawów był niezależny od ciężkości ataku w ocenie badacza, a rhC1-INH był skuteczny nawet w atakach HAE pogarszających się tuż przed administracją leku.

3.1.4.2 Czas do uzyskania minimalnych objawów HAE

Czas do uzyskania minimalnych objawów HAE definiowano jako czas, w którym wynik VAS uległ zmniejszeniu do < 20 mm dla wszystkich obszarów anatomicznych wystąpienia ataku choroby. Dane zawiera tabela poniżej, znamienne wyniki pogrubiono.

Tabela 95. Czas do uzyskania minimalnych objawów HAE; badanie Zuraw 2010.

Badanie	rhC1-INH		placebo, N = 29	HR (95% CI)
	dawka, N	mediana (95% CI) [min.]	mediana (95% CI) [min.]	
Wynik skali VAS	100 U/kg mc., N = 29	266 (242; 490) EU: 480 (243; 723) Am. Płn.: 245 (125; 270)	1210 (970; 1500) EU: 1440 (720; 2885) Am. Płn.: 1101 (970; 1494)	2,62 (1,48; 4,61); p < 0,001
	50 U/kg mc., N = 12	247 (243; 484)		3,86 (1,71; 8,72); p = 0,001
Ocena badacza	100 U/kg mc., N = 29	268 (244; 745)	780 (255; 1440)	1,68 (0,95; 2,96); p = 0,072
	50 U/kg mc., N = 12	250 (242; 265)		1,95 (0,90; 4,22); p = 0,089

Am. Płn. badanie prowadzone w Ameryce Północnej;

EU badanie prowadzone w Europie (Włochy, Hiszpania, Rumunia, Wielka Brytania) i Izraelu.

W badaniu wykazano, że podanie rhC1-INH w trakcie ataku HAE istotnie skraca czas do uzyskania minimalnych objawów choroby, mediany wyniosły 266 (95% CI: 242; 490) i 247 (95% CI: 243; 484) minut odpowiednio w grupach z dawką 100 i 50 U/kg mc., w porównaniu do 1210 (95% CI: 970; 1500) minut w grupie kontrolnej (ocena chorego w skali VAS). Oszacowany hazard względny wskazywał na istotnie większą skuteczność rhC1-INH niż placebo w skracaniu czasu do uzyskiwania minimalnych objawów HAE, HR = 2,62 (95% CI: 1,48; 4,61), $p < 0,001$ w grupie z dawką 100 U/kg mc. i HR = 3,86 (95% CI: 1,71; 8,72), $p = 0,001$ w grupie z dawką 50 U/kg mc. wobec placebo.

Autorzy badania podali, że mediany czasu do uzyskania minimalnych objawów po podaniu leku rhC1-INH w ocenie badacza były podobne do wyników skali VAS w ocenie chorego (w przypadku grupy placebo mediana była prawie dwukrotnie mniejsza). W obu porównaniach obliczony hazard względny wskazywał na większe prawdopodobieństwo szybszego ustąpienia objawów po podaniu rhC1-INH w porównaniu do placebo, jednak nie były znamienne statystycznie ($p = 0,072$ i $p = 0,089$, odpowiednio dla dawek 100 i 50 U/kg mc.).

3.1.4.3 Niepowodzenie leczenia

Niepowodzenie leczenia (*therapeutic failure*) stwierdzane było w przypadku wystąpienia przynajmniej jednego z następujących warunków: 1) rozpoczęcie ustępowania objawów w czasie dłuższym niż 4 godziny; 2) nawrót ataku choroby (*relapse of the attack*), zdefiniowany jako wzrost wyniku skali VAS do wartości początkowej lub powyżej po rozpoczęciu ustępowania objawów (w czasie pierwszych 4 godzin); 3) obrzęk w nowym miejscu (*a new location of the attack*), ogólny wynik skali VAS większy niż 0 w którymkolwiek momencie w czasie do 4 godzin dla obszaru, w którym ogólny wynik skali VAS na początku wynosił 0 (lub brakujący wynik VAS); 4) użycie leków, które mogą zakłócać ocenę pomiarów skuteczności rhC1-INH przed rozpoczęciem ustępowania objawów (listę leków zawiera Tabela 12).

Tabela 96. Odsetek chorych z niepowodzeniem leczenia; badanie Zuraw 2010.

Badanie	rhC1-INH		placebo, N = 29	OR (95% CI)
	dawka, N	n (%)	n (%)	
Zuraw 2010	100 U/kg mc., N = 29	3 (10%)	17 (59%)	0,06 (0,01; 0,32); p < 0,001; NNT = 3 (2; 5)*
	50 U/kg mc., N = 12	0 (0%)		

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

U chorych otrzymujących rhC1-INH niepowodzenie leczenia stwierdzono u 3 (10% pacjentów), wszystkie przypadki w grupie z dawką 100 U/kg mc. (1 z powodu użycia leku, który mógł zaburzać

miar skuteczności i 2 z powodu nie stwierdzenia ustępowania objawów w czasie do 4 godzin po podaniu leku), natomiast odsetek chorych z niepowodzeniem terapii w grupie placebo był większy, $n = 17$ (59%), i była to różnica istotnie statystycznie, $OR = 0,06$ (95% CI: 0,01; 0,32), $p < 0,001$ dla grupy 100 U/kg mc., $p < 0,001$. Podając trzem chorym konstat alfa w trakcie ataku obrzęku spowodowanego HAE, zamiast placebo, możemy uniknąć jednego więcej przypadku niepowodzenia leczenia, $NNT = 3$ (95% CI: 2; 5). Porównanie grupy z mniejszą dawką leku, 50 U/kg mc., nie wykazało znamiennej różnicy wobec placebo, $p = 0,060$.

Autorzy badania podali, że większy przedział ufności dla OR oszacowanego dla grupy z rhC1-INH w małej dawce (mimo braku przypadków z niepowodzeniem, 0/12 zdarzeń) w porównaniu do grupy z dużą dawką (3/29 zdarzeń) świadczy o braku realnej różnicy w odsetku niepowodzeń terapeutycznych w obu badanych grupach. Większość przypadków niepowodzenia leczenia wynikała z nierozpoczęcia łagodzenia objawów w ciągu 4 godzin od podania interwencji. W ciągu 4 godzin po podaniu interwencji nie zaobserwowano żadnego nawrotu HAE.

3.1.4.4 Wyniki w trakcie dodatkowych faz do badań RCT

Badania z randomizacją posiadały dodatkowe otwarte fazy (OLE). Wyniki fazy dodatkowej do „europejskiego” badania opisano w publikacji *Moldovan 2012*, natomiast do badania „amerykańskiego” w publikacji *Riedl 2013*. W „europejskiej” OLE uczestniczyło 57 leczonych pacjentów, u których wystąpiło łącznie 194 ataki HAE, 16 (28%) chorych otrzymało rhC1-INH dla pojedynczego ataku, a 41 (72%) pacjentów było leczonych w trakcie wielokrotnych ataków. Z kolei w „amerykańskiej” OLE oceniano 62 chorych, u których wystąpiło 168 ataków HAE (od 1 do 8 ataków na pacjenta), 20 (32%) chorych miało leczony 1 atak HAE w trakcie OLE, u 34 (55%) pacjentów leczono 2-5 ataków, a u 8 (13%) chorych 6-8 ataków. W tabeli poniżej zebrano wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w tych fazach.

Tabela 97. Wyniki skuteczności w trakcie dodatkowych faz wydłużonych do badań RCT (Zuraw 2010); publikacje *Moldovan 2012* i *Riedl 2013*.

Punkt końcowy	Miejsce obrzęku	OLE do bad. „europejskiego” N = 57, 194 ataki HAE	OLE do bad. „amerykańskiego” N = 62, 168 ataków HAE
Mediana czasu do początku ustępowania objawów [min.]	jama brzuszna	33, n = 80 ataków	bd.
	obrzęk obwodowy	61, n = 21 ataków	bd.
	okolice twarzy, jamy ustnej, gardła i krtani	120, n = 20 ataków	bd.
	okolice narządów płciowych	480, n = 1 ataków	bd.
Atak	1.	60, N = 50 chorych 34,5 u chorych z 1 podaniem leku;	62,5 (95% CI: 38,0; 76,0), N = 50 chorych

Punkt końcowy	Miejsce obrzęku	OLE do bad. „europejskiego”	OLE do bad. „amerykańskiego”	
		N = 57, 194 ataki HAE	N = 62, 168 ataków HAE	
		120,0 u chorych z 2-3 wlewami leku		
	2.	65, N = 41 chorych 120,0 u chorych z 1 podaniem leku; 62,5 u chorych z 2-3 wlewami leku	60,5 (95% CI: 39,0; 65,0), N = 42 chorych	
	3.	120, N = 30 chorych 30,5 u chorych z 1 podaniem leku; 120,0 u chorych z 2-3 wlewami leku	37,0 (95% CI: 33,0; 60,0), N = 25 chorych	
	4.	60, N = 15 chorych 60,0 u chorych z 1 podaniem leku; 90,0 u chorych z 2-3 wlewami leku	51,0 (95% CI: 30,0; 114,0), N = 20 chorych	
	5.	61, N = 10 chorych 61,0 u chorych z 1 podaniem leku; 90,0 u chorych z 2-3 wlewami leku	67,0 (95% CI: 30,0; 124,0), N = 15 chorych	
	jama brzuszna	240, n = 80 ataków	bd.	
	obrzęk obwodowy	265, n = 21 ataków	bd.	
	okolice twarzy, jamy ustnej, gardła i krtani	723, n = 20 ataków	bd.	
	okolice narządów płciowych	1385, n = 1 ataków	bd.	
Mediana czasu do uzyskania minimalnych objawów [min.]	Atak	1.	bd.	145,0 (95% CI: 124,0; 256,0), N = 50 chorych
		2.	bd.	228,0 (95% CI: 120,0; 250,0), N = 42 chorych
		3.	bd.	120,0 (95% CI: 80,0; 265,0), N = 25 chorych
		4.	bd.	242,5 (95% CI: 85,0; 970,0), N = 20 chorych
		5.	bd.	244,0 (95% CI: 127,0; 335,0), N = 15 chorych
		Ogółem	169/194 (87,1%)	
Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie†	Atak	1.	96,4%, N = 50 chorych	94%, N = 50 chorych
		2.	83,2%, N = 41 chorych	98%, N = 42 chorych
		3.	87,2%, N = 30 chorych	100%, N = 25 chorych
		4.	80,2%, N = 15 chorych	90%, N = 20 chorych
		5.	80,2%, N = 10 chorych	93%, N = 15 chorych
		Ogółem	169/194 (87,1%)	

† odpowiedź definiowano jako ustąpienie objawów w czasie < 4 h; dane dla OLE „europejskiej” odczytano z wykresu znajdującego się w publikacji *Moldovan 2012*, w publikacji *Riedl 2013* autorzy podali w tabeli wartości liczbowe z OLE „amerykańskiej”.

Ogólnie w fazach dodatkowych zaobserwowano podobne wyniki do tych uzyskanych w etapie z randomizacją.

W OLE do badania „europejskiego” terapia rhC1-INH wykazała podobną skuteczność w rozpatrywanych punktach końcowych dla pierwszego i kolejnych ataków HAE. Mediana czasu do rozpoczęcia łagodzenia objawów dla pierwszego i kolejnych (2., 3., 4. i 5.) ataków wyniosła odpowiednio 60, 65, 120, 60 i 61 minut. Do wyleczenia większości ataków HAE wystarczyło jedno podanie leku, mediana

czasu do rozpoczęcia łagodzenia objawów u chorych z pojedynczym wlewem wyniosła 34,5 minut przy pierwszym ataku, a dla kolejnych (2., 3., 4. i 5.) odpowiednio 120,0, 30,5, 60,0 i 61,0 minut. U chorych, u których konieczne było podanie 2 lub 3 wlewów leku mediany czasu do łagodzenia objawów dla kolejnych ataków wyniosły odpowiednio 120,0, 62,5, 120,0, 90,0 i 60,0 minut. Dwa spośród 84 ataków HAE wymagających dodatkowej dawki leku (2,4%) uzyskało pogorszenie wyniku VAS w czasie administracji dodatkowej dawki leku (oba ataki choroby nie wykazywały odpowiedzi na początkowe leczenie, jeden atak pogorszył się w ciągu godzin i konieczne było podanie dodatkowego wlewu po 3 godzinach od początkowej dawki, a w drugim przypadku pogorszenie wystąpiło po 4 godzinach i dodatkowy wlew leku podano po 235 minutach od początkowego podania).

Terapia rhC1-INH prowadziła do ustąpienia objawów HAE w ciągu 4 godzin od podania leku w 169 spośród 194 ataków obrzęku (87,1%).

Wyniki rozpatrywane w podgrupach wyróżnionych na podstawie umiejscowienia obrzęku wskazywały na najszybszą skuteczność leku u pacjentów z obrzękiem w jamie brzusznej (najkrótszy czas do rozpoczęcia ustępowania objawów oraz do uzyskania minimalnych objawów, mediany odpowiednio 0,5 i 4 h), w porównaniu do obrzęku w okolicy twarzy i krtani, gdzie czas ten był 2 do 3 razy dłuższy.

W OLE „amerykańskiej” mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów dla ataków HAE od 1. do 5. wynosiły 37 do 67 minut. Z kolei mediany czasu do uzyskania minimalnych objawów wyniosły 120 do 244 minut. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie przekraczał 90%, nie odnotowano nawrotu choroby (ponowne pojawienie się objawów w ciągu 24 godzin, u chorych z odpowiedzią na leczenie) u żadnego pacjenta. Przy pierwszym obrzęku HAE 3 chorych, a przy drugim obrzęku 2 chorych wzięto leki, które mogły zaburzać ocenę wpływu rhC1-INH (głównie leki przeciwbólowe). Tylko u jednego pacjenta z odpowiedzią na zastosowane leczenie 1. ataku HAE w ciągu 24 godzin stwierdzono obrzęk w nowym miejscu (*Riedl 2013*), ale o minimalnych objawach (9 mm z skali VAS). Ośmiu chorych miało więcej niż 5 ataków HAE (15 takich przypadków obrzęku). Odpowiedź na leczenie tych przypadków obrzęku była podobna do odpowiedzi w przypadkach ataków HAE od 1. do 5.

3.1.5 Bezpieczeństwo

W próbie *Zuraw 2010* głównym punktem oceny bezpieczeństwa terapii były działania niepożądane związane z leczeniem (TEAEs). Oceniano również oznaki życiowe, analizowano wynik EKG, wykonywano ocenę sprawności fizycznej, parametrów laboratoryjnych i wyniki testów immunologicznych.

Hematologiczne i biochemiczne parametry były określane za pomocą standardowych testów klinicznych. Aktywność funkcjonalną C1-INH oceniano w analizie chromogennej (*chromogenic assay*) i wy-

rażano jako procent wartości normalnej. Poziom białka C1-INH i C4 mierzono w testach nefelometrycznych a C1Q testem ELISA. Przeciwciała C1-INH klas IgM, IgG i IgA mierzono w próbkach osocza pobranych przed i do 90 dni po podaniu C1-INH za pomocą testu ELISA z wykorzystaniem rhC1-INH i C1-INH z osocza jako antygenów. Przeciwciała przeciw zanieczyszczeniom pochodzącym z mleka transgenicznego królika (anty-HRI, z ang. *antibodies against host-related impurities*) oznaczano za pomocą testu ELISA z wykorzystaniem białek mleka królika jako antygenów.

3.1.5.1 Działania niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAEs) i związane z leczeniem (TRAEs)

Działania niepożądane wynikające z leczenia (TEAEs, z ang. *treatment emergent adverse events*) zdefiniowano jako AEs, które wystąpiły w okresie od administracji leku (bądź placebo) do 90 dni po podaniu interwencji. W tabeli poniżej zamieszczono liczby i odsetki chorych z TEAEs, wyniki znamienne przedstawiano pogrubionym drukiem.

Tabela 98. Odsetek chorych, u których wystąpiły TEAEs i TRAEs; badanie Zuraw 2010.

AEs	rhC1-INH		placebo, N = 29	RR (95% CI)*
	dawka, N	n (%) chorych	n (%) chorych	
TEAEs	100 U/kg mc., N = 29	7 (24%), 27 zdarzeń	14 (48%), 33 zdarzeń	0,50 (0,23; 1,02); NS
	50 U/kg mc., N = 12	4 (33%), 6 zdarzeń		0,69 (0,27; 1,49); NS
TRAEs [^]	100 U/kg mc., N = 29	1 (3%)	3 (10%)	0,33 (0,05; 2,19); NS
	50 U/kg mc., N = 12	0 (0%)		0,34 (0,03; 3,13); NS

[^] TEAEs prawdopodobnie związane z leczeniem (*possibly or probably treatment-related TEAE*);

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

Ogółem działania niepożądane raportowano częściej w grupie placebo (33 zdarzenia u 14 pacjentów, 48%) niż w grupach z rhC1-INH (27 zdarzeń u 7 [24%] chorych otrzymujących lek w dawce 100 U/kg mc. i 6 zdarzeń u 4 [33%] pacjentów z mniejszą dawką, 50 U/kg mc.). Jednak oszacowane ryzyko wystąpienia TEAEs nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami (grupy 100 i 50 U/kg mc. wobec grupy placebo).

W badaniu u jednego pacjenta z grupy rhC1-INH 100 U/kg mc. i u 3 chorych z grupy placebo TEAEs uznano za prawdopodobnie związane z leczeniem, były to bóle i zawroty głowy w grupie rhC1-INH i ból głowy, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, krwawienie z nosa i niedociśnienie w grupie placebo.

3.1.5.2 Poważne (*serious*) i ciężkie (*severe*) działania niepożądane

W badaniu *Zuraw 2010* oceniano również poważne (*serious*) i ciężkie (*severe*) działania niepożądane. Dane dotyczące takich AEs zawiera tabela poniżej. Pogrubioną czcionką wyróżniono istotne statystycznie wyniki.

Tabela 99. Odsetek chorych, u których wystąpiły poważne i ciężkie TEAEs; badanie *Zuraw 2010*.

AEs	rhC1-INH		placebo, N = 29	RR (95% CI)*
	dawka, N	n (%) chorych	n (%) chorych	
poważne	100 U/kg mc., N = 29	1 (3%)	3 (10%)	0,33 (0,05; 2,19); NS
	50 U/kg mc., N = 12	0 (0%)		0,34 (0,03; 3,13); NS
ciężkie	100 U/kg mc., N = 29	1 (3%)	6 (21%)	0,17 (0,03; 0,96); NNT = 6 (3; 249)
	50 U/kg mc., N = 12	2 (17%)		0,81 (0,20; 2,87); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W grupie rhC1-INH 100 U/kg mc. odnotowano 1 poważne działanie niepożądane (zapalenie okrężnicy, które wystąpiło 31 dni po podaniu leku), w grupie z mniejszą dawką leku (50 U/kg mc.) nie stwierdzono poważnych AEs, natomiast w grupie placebo odnotowano takie przypadki u 3 pacjentów (10%). Żadne z tych AEs nie zostało uznane za związane z leczeniem (*possibly, probably, or definitely related to study drug*). Nie wykazano znamiennych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia poważnych AEs u chorych leczonych rhC1-INH (w obu dawkach) w porównaniu do stosowania placebo.

Z kolei ryzyko wystąpienia ciężkich AEs było istotnie statystycznie mniejsze u chorych z grupy rhC1-INH 100 U/kg mc. w porównaniu do placebo, RR = 0,17 (95% CI: 0,03; 0,96), NNT = 6 (95% CI: 3; 249). Natomiast porównanie przeprowadzone dla grupy z dawką 50 U/kg mc. leku wobec grupy placebo nie wykazało znamiennych różnic. Ogółem w badaniu odnotowano ciężkie AEs u 1 (3%), 2 (17%) i 6 (21%) chorych, odpowiednio z grup rhC1-INH 100 i 50 U/kg mc. i grupy placebo.

3.1.5.3 Zakończenie badania z powodu działań niepożądanych

Autorzy próby *Zuraw 2010* podali, że żaden chory nie zakończył badania z powodu działań niepożądanych.

3.1.5.4 Poszczególne działania niepożądane

Autorzy próby *Zuraw 2010* podali dane dla poszczególnych działań niepożądanych (TEAEs) obserwowanych w trakcie badania. Dane te zebrano w tabeli poniżej, wraz z oszacowaniem ryzyka ich wystąpienia pomiędzy grupami z lekiem a kontrolą placebo.

Tabela 100. Odsetek chorych z poszczególnymi TEAEs; badanie Zuraw 2010.

TEAEs	rhC1-INH 100 U/kg mc.	rhC1-INH 50 U/kg mc.	placebo	RR (95% CI)*	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	rhC1-INH 100 vs placebo	rhC1-INH 50 vs placebo
Zaburzenia żołądka i jelit	3/29 (10%)	0/12 (0%)	4/29 (14%)	0,75 (0,20; 2,77); NS	0,26 (0,03; 2,33); NS
Ból brzucha	1/29 (3%)	0/12 (0%)	2/29 (7%)	0,50 (0,07; 3,64); NS	0,47 (0,04; 4,68); NS
Ból w górnej części brzucha	0/29 (0%)	0/12 (0%)	1/29 (3%*)	0,33 (0,03; 3,91); NS	0,79 (0,07; 8,82); NS
Zapalenie okrężnicy	1/29 (3%)	0/12 (0%)	0/29 (0%)	3,00 (0,26; 35,94); NS	NS
Biegunka	1/29 (3%)	0/12 (0%)	0/29 (0%)	3,00 (0,26; 35,94); NS	NS
Wymioty	0/29 (0%)	0/12 (0%)	0/29 (0%)	NS	NS
Zaburzenia układu nerwowego	3/29 (10%)	0/12 (0%)	4/29 (14%)	0,75 (0,20; 2,77); NS	0,26 (0,03; 2,33); NS
Ból głowy	3/29 (10%)	0/12 (0%)	4/29 (14%)	0,75 (0,20; 2,77); NS	0,26 (0,03; 2,33); NS
Zawrót głowy	1/29 (3%)	0/12 (0%)	0/29 (0%)	3,00 (0,26; 35,94); NS	NS
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2/29 (7%)	2/12 (17%)	1/29 (3%)	2,00 (0,27; 14,84); NS	4,83 (0,67; 34,68); NS
Zapalenie pęcherza	0/29 (0%)	0/12 (0%)	1/29 (3%)	0,33 (0,03; 3,91); NS	0,79 (0,07; 8,82); NS
Grzybica	0/29 (0%)	0/12 (0%)	1/29 (3%)	0,33 (0,03; 3,91); NS	0,79 (0,07; 8,82); NS
Opryszczka (<i>herpes simplex</i>)	1/29 (3%)	0/12 (0%)	0/29 (0%)	3,00 (0,26; 35,94); NS	NS
Zapalenie zatok	1/29 (3%)	0/12 (0%)	0/29 (0%)	3,00 (0,26; 35,94); NS	NS
Zapalenie migdałków	1/29 (3%)	0/12 (0%)	0/29 (0%)	3,00 (0,26; 35,94); NS	NS
Ropień zęba	0/29 (0%)	1/12 (8%)	0/29 (0%)	NS	7,08 (0,61; 83,26); NS
Zakażenie dróg moczowych	0/29 (0%)	1/12 (8%)	0/29 (0%)	NS	7,08 (0,61; 83,26); NS
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1/29 (3%)	1/12 (6%)	2/29 (7%*)	0,50 (0,07; 3,64); NS	1,21 (0,16; 8,32); NS
Ból	0/29 (0%)	0/12 (0%)	2/29 (7%)	0,20 (0,02; 2,11); NS	0,47 (0,04; 4,68); NS
Pogorszenie stanu chorego	1/29 (3%)	0/12 (0%)	0/29 (0%)	3,00 (0,26; 35,94); NS	NS
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	0/29 (0%)	0/12 (0%)	1/29 (3%)	0,33 (0,03; 3,91); NS	0,79 (0,07; 8,82); NS
Przekrwienie błony śluzowej	0/29 (0%)	0/12 (0%)	1/29 (3%)	0,33 (0,03; 3,91); NS	0,79 (0,07; 8,82); NS

TEAEs	rhC1-INH 100 U/kg mc.	rhC1-INH 50 U.kg mc.	placebo	RR (95% CI)*	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	rhC1-INH 100 vs placebo	rhC1-INH 50 vs placebo
Gorączka	0/29 (0%)	0/12 (0%)	1/29 (3%)	0,33 (0,03; 3,91); NS	0,79 (0,07; 8,82); NS
Konieczność wykonania dodatkowych badań lekarskich	1/29 (3%)	1/12 (8%)	1/29 (3%)	1,00 (0,11; 9,32); NS	2,42 (0,26; 21,76); NS
Białko C-reaktywne	0/29 (0%)	1/12 (8%)	0/29 (0%)	NS	7,08 (0,61; 83,26); NS
Wzrost hematokryt	1/29 (3%)	0/12 (0%)	0/29 (0%)	3,00 (0,26; 35,94); NS	NS
Wzrost hemoglobiny	1/29 (3%)	0/12 (0%)	0/29 (0%)	3,00 (0,26; 35,94); NS	NS
Badanie prostaty	0/13 (0%)	0/4 (0%)	1/8 (13%*)	0,21 (0,02; 2,34); NS	0,63 (0,05; 6,15); NS
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	0/29 (0%)	2/12 (17%)	1/29 (3%)	0,33 (0,03; 3,91); NS	4,83 (0,67; 34,68); NS
Rumień	0/29 (0%)	1/12 (8%)	0/29 (0%)	NS	7,08 (0,61; 83,26); NS
Świąd	0/29 (0%)	1/12 (8%)	0/29 (0%)	NS	7,08 (0,61; 83,26); NS
Wysypka rumieniowa	0/29 (0%)	0/12 (0%)	1/29 (3%)	0,33 (0,03; 3,91); NS	0,79 (0,07; 8,82); NS
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	0/29 (0%)	1/12 (8%)	2/29 (7%)	0,20 (0,02; 2,11); NS	1,21 (0,16; 8,32); NS
Ból pleców	0/29 (0%)	1/12 (8%)	0/29 (0%)	NS	7,08 (0,61; 83,26); NS
Bóle mięśni	0/29 (0%)	0/12 (0%)	0/29 (0%)	NS	NS
Bóle kończyn	0/29 (0%)	0/12 (0%)	1/29 (3%)	0,33 (0,03; 3,91); NS	0,79 (0,07; 8,82); NS
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1/29 (3%)	0/12 (0%)	2/29 (7%)	0,50 (0,07; 3,64); NS	0,47 (0,04; 4,68); NS
Krwawienie z nosa	0/29 (0%)	0/12 (0%)	1/29 (3%)	0,33 (0,03; 3,91); NS	0,79 (0,07; 8,82); NS
Przekrwienie błony śluzowej nosa	1/29 (3%)	0/12 (0%)	0/29 (0%)	3,00 (0,26; 35,94); NS	NS
Zapalenie gardła	1/29 (3%)	0/12 (0%)	0/29 (0%)	3,00 (0,26; 35,94); NS	NS
Podrażnienie gardła	0/29 (0%)	0/12 (0%)	1/29 (3%)	0,33 (0,03; 3,91); NS	0,79 (0,07; 8,82); NS
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2/29 (7%)	0/12 (0%)	0/29 (0%)	5,00 (0,47; 54,82); NS	NS
Zaburzenia miesiączkowania	1/16 (6%*)	0/8 (0%)	0/18 (0%)	3,36 (0,29; 39,84); NS	NS

TEAEs	rhC1-INH 100 U/kg mc.	rhC1-INH 50 U.kg mc.	placebo	RR (95% CI)*	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	rhC1-INH 100 vs placebo	rhC1-INH 50 vs placebo
Obrzęk moczny	1/13 (8%*)	0/4 (0%)	0/8 (0%)	1,89 (0,18; 22,20); NS	NS
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1/29 (3%)	0/12 (0%)	1/29 (3%)	1,00 (0,11; 9,32); NS	0,79 (0,07; 8,82); NS
Kamienie w moczowodach	0/29 (0%)	0/12 (0%)	1/29 (3%)	0,33 (0,03; 3,91); NS	0,79 (0,07; 8,82); NS
Ostra niewydolność nerek	1/29 (3%)	0/12 (0%)	0/29 (0%)	3,00 (0,26; 35,94); NS	NS
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0/29 (0%)	0/12 (0%)	1/29 (3%)	0,33 (0,03; 3,91); NS	0,79 (0,07; 8,82); NS
HAE [^]	0/29 (0%)	0/12 (0%)	1/29 (3%)	0,33 (0,03; 3,91); NS	0,79 (0,07; 8,82); NS
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0/29 (0%)	0/12 (0%)	1/29 (3%)	0,33 (0,03; 3,91); NS	0,79 (0,07; 8,82); NS
Kolka żółciowa	0/29 (0%)	0/12 (0%)	1/29 (3%)	0,33 (0,03; 3,91); NS	0,79 (0,07; 8,82); NS
Zaburzenia psychiczne	0/29 (0%)	0/12 (0%)	1/29 (3%)	0,33 (0,03; 3,91); NS	0,79 (0,07; 8,82); NS
Bezsenna	0/29 (0%)	0/12 (0%)	1/29 (3%)	0,33 (0,03; 3,91); NS	0,79 (0,07; 8,82); NS
Procedury medyczne i chirurgiczne	0/29 (0%)	0/12 (0%)	1/29 (3%)	0,33 (0,03; 3,91); NS	0,79 (0,07; 8,82); NS
Usunięcie kamieni z moczowodu	0/29 (0%)	0/12 (0%)	1/29 (3%)	0,33 (0,03; 3,91); NS	0,79 (0,07; 8,82); NS
Zaburzenia naczyniowe	0/29 (0%)	0/12 (0%)	1/29 (3%)	0,33 (0,03; 3,91); NS	0,79 (0,07; 8,82); NS
Niedociśnienie	0/29 (0%)	0/12 (0%)	1/29 (3%)	0,33 (0,03; 3,91); NS	0,79 (0,07; 8,82); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] u 1 chorego wystąpił atak HAE w nowym miejscu;

NS nieistotne statystycznie.

Ogółem poszczególne TEAEs nie były częstsze (poszczególne działania występowały u nie więcej niż 4 osób, co stanowi 14% chorych w grupie). Najwięcej działań niepożądanych raportowano w grupie kontrolnej. Ryzyko względne wystąpienia każdego z raportowanych działań niepożądanych nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami (rhC1-INH w dawce 100 U/kg mc. vs placebo oraz dla leku w dawce 50 U/kg mc. vs placebo). W grupie rhC1-INH w dawce 100 U/kg mc. najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia żołądka i jelit oraz zaburzenia układu nerwowego (w tym ból głowy), każde z nich raportowane u 3 pacjentów (10%). Zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz zaburzenia układu rozrodczego i piersi stwierdzono u 2 chorych (7%). W grupie z mniejszą dawką leku (50 U/kg mc. rhC1-INH) najczęściej raportowano (u 2 chorych, 17%) zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Również w grupie placebo najczęstszymi TEAEs, raporto-

wanymi u 4 chorych (14%) były zaburzenia żołądka i jelit oraz zaburzenia układu nerwowego (w tym ból głowy). Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, z także ból brzucha i ból ogółem występowały u 2 pacjentów każde (7%).

3.1.5.5 Parametry laboratoryjne

Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w parametrach hematologicznych, biochemicznych oraz w wynikach rutynowego badania moczu, EKG i parametrach życiowych.

Poziomy przeciwciał przeciwko białkom mleka królika po ekspozycji na lek były poniżej wartości odcięcia dla stosowanego testu (*cutoff level of the assay*) u wszystkich pacjentów leczonych rhC1INH, z wyjątkiem 1 chorego leczonego dawką 50 U/kg mc., u którego jednokrotnie wynik był podwyższony nieznacznie powyżej punktu (nie potwierdzone w oznaczeniu weryfikującym).

Mo stwierdzono zmian w przeciwciałach anty-C1-INH przed i po ekspozycji na lek. Po ekspozycji na rhC1-INH 2 pacjentów miało przeciwciała IgG przeciwko C1-INH tuż powyżej górnego zakresu odcięcia testu (*just above the cutoff level of the assay*). Próbkki po ekspozycji na lek były ujemne u wszystkich pacjentów, z wyjątkiem 2, u których wyniki znajdowały się tuż powyżej wartości odcięcia w jednym przypadku. Wszystkie próbki z powyższych dały wynik ujemny w teście neutralizacji przeciwciał (wyników nie pokazano). Wyniki dla oznaczeń przeciwciał IgM lub IgA anty-C1-INH były negatywne zarówno przed, jak i po ekspozycji na lek.

3.1.5.6 TEAEs w trakcie dodatkowych faz do badań RCT

W publikacji *Moldovan 2012* przedstawiono dane dotyczące działań niepożądanych raportowanych w fazie dodatkowej do badania „europejskiego” w okresie do 7 dni po podaniu rhC1-INH, z kolei w publikacji *Riedl 2013* podano informacje na temat oceny bezpieczeństwa stosowania rhC1-INH w fazie dodatkowej do badania „amerykańskiego”. Tabela poniżej zawiera liczby i odsetki chorych, u których odnotowano przynajmniej 1 TEAEs wraz z informacjami o poszczególnych TEAEs, oddzielnie w podgrupie pacjentów leczonych pojedynczą dawką 2100 U rhC1-INH oraz z dodatkową dawką leku („europejska” OLE), a także dla dawki 50 U/kg masy ciała („amerykańska” OLE).

Tabela 101. Odsetek chorych z poszczególnymi TEAEs w trakcie dodatkowych faz wydłużonych do badań RCT (Zuraw 2010); publikacje Moldovan 2012 i Riedl 2013.

TEAEs	OLE do bad. „europejskiego”		OLE do bad. „amerykańskiego”
	rhC1-INH 2100 U (pojedyncza dawka) N = 43	rhC1-INH 2100 U + dodatkowa dawka N = 34	rhC1-INH 50 U/kg mc. N = 62
Całkowita liczba leczonych ataków HAE	112 (57%)	82 (43%)	168 (100%)
Liczba chorych z ≥ 1 AE	12 (28%)	9 (26%)	39 (63%)
Ból głowy	1 (2%)	2 (6%)	bd.
Biegunka	1 (2%)	0 (0%)	bd.
Nudności	1 (2%)	2 (6%)	bd.
Zawroty głowy	0 (0%)	1 (3%)	1 (1,6%*), ciężkie AE
Poważne (<i>serious</i>) AEs	0 (0%)	0 (0%)	10 (16%*), 20 przypadków
Zgon	0 (0%)	0 (0%)	bd.
Zakończenie leczenia z powodu AEs	0 (0%)	0 (0%)	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Podobnie jak w trakcie etapu z randomizacją większość odnotowanych TEAEs w fazach dodatkowych była łagodna lub umiarkowana, z bólem głowy i nudnościami stanowiącymi najczęstsze AEs w „europejskiej” OLE oraz bólem głowy i zapaleniem nosa i gardła w „amerykańskiej” OLE. W fazie dodatkowej do badania „europejskiego” nie odnotowano poważnych działań niepożądanych w czasie do 7 dni po podaniu leku, ani zgonów, żaden chory nie zakończył leczenia z powodu AEs. Z kolei w fazie dodatkowej do badania „amerykańskiego” odnotowano 20 poważnych AEs u 10 pacjentów, 13 z nich stanowiły ataki HAE odnotowane u 8 pacjentów. Pozostałe 7 SAEs odnotowano u 4 chorych, włączając ciężkie zawroty głowy u pacjenta, które wystąpiły 3 dni po podaniu leku, zapalenie płuc dzień po administracji leku, 2 przypadki posocznicy moczowej (6 i 46 dni po leczeniu drugiego ataku) i swędzenie warg i podniebienia miękkiego zaraz po podaniu leku w trakcie czwartego ataku u jednego pacjenta. U ostatniego wymienionego chorego w późniejszym etapie nie raportowano żadnych zmian pokrzywkowych, wysypki, rumienia, duszności, niedociśnienia, ani innych objawów ogólnoustrojowej reakcji alergicznej. Wyniki dalszej oceny, obejmującej poziom tryptazy i badanie na obecność przeciwciał IgE przeciwko alergenom naskórka królika (*anti-rabbit dander IgE*) i przeciwciał anty-rhC1-INH, były ujemne, co wskazywało, że objawy były spowodowane atakiem HAE w części twarzowej, jamie ustnej, gardle i krtani. Przed zakończeniem badania nie odnotowano kolejnych ataków HAE u tego chorego.

W „amerykańskiej” OLE u dwóch pacjentów w trakcie terapii rhC1-INH wykazano obecność przeciwciał IgM anty-rhC1-INH, która jednak nie została potwierdzona w kolejnych testach, mimo stosowania leczenia. W obu fazach dodatkowych okazjonalna przemijająca obecność przeciwciał anty-C1-INH i anty-HRI nie była związana z klinicznymi AEs. Nie stwierdzono obecności przeciwciał neutralizujących. Nie wykazano również związku między obecnością przeciwciał anty-C1-INH i skutecznością rhC1-INH.

3.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie

3.2.1 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 102. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów).

1. Czy badanie opisano jako randomizowane?
2. Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?
3. Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]

Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:

- W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.
- W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.

Punkty można odjąć, gdy:

- Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.
- Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

3.2.2 Skala NOS (*Newcastle-Ottawa Scale*)

Skala NOS służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz Tabela 103 i Tabela 104) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS: pytania oraz możliwe odpowiedzi (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 103. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
 - a. w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji*
 - b. w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*
 - c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
 - d. brak opisu
2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik
 - a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji
 - b. dobrani w inny sposób
 - c. brak opisu
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
 - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
 - b. ustrukturyzowany wywiad*
 - c. spontaniczne raportowanie
 - d. brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
 - a. tak*
 - b. nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
 - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
 - a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*
 - b. łączenie rekordów (*rekord linkage*)*
 - c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
 - d. brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
 - a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
 - b. nie
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
 - a. tak*
 - b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*
 - c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
 - d. nie podano

Tabela 104. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?
 - a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)*
 - b. tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
 - c. brak opisu
2. Reprezentatywność grupy klinicznej
 - a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków*
 - b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
3. Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
 - a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej*
 - b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
 - c. brak opisu
4. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?
 - a. brak choroby w wywiadzie*
 - b. brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
 - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?
 - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
 - b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy*
 - c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
 - d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
 - e. brak opisu
2. Czy zastosowano tę samą metodę oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?
 - a. tak*
 - b. nie
3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy
 - a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach*
 - b. opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
 - c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

3.2.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for Case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 –

za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (NICE 2012).

Tabela 105. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów).

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

3.2.4 SF-36 i SF-12

Kwestionariusz SF-36 (*Short Form – 36*) jest jednym z najczęściej stosowanych sposobem oceny jakości życia w chorobie. Składa się on z 11 pytań, zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają na ocenę ośmiu domen: funkcjonowania fizycznego, ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego, odczuwania bólu, ogólnego poczucia zdrowia, witalności, funkcjonowania socjalnego, funkcjonowania emocjonalnego i zdrowia psychicznego. Poszczególne elementy składają się na dwie skale: wymiaru fizycznego jakości życia PCS (z ang. *Physical Component Score*) oraz wymiaru psychicznego MCS (*Mental Component Score*), w których uzyskać można odpowiednio 103 oraz 68 punktów. Łącznie, ocena według kwestionariusza SF-36 pozwala osiągnąć maksymalnie 171 punktów, co oznacza najlepszą ocenę jakości życia. Z kolei wynik minimalny to najgorsza osiągalna jakość życia (*Lillegraven 2007*). Zmiana w kierunku **wyższych** wartości oznacza **poprawę** samooceny jakości życia. Kwestionariusz SF-12 stanowi krótszą wersję SF-36, w której wyróżniono tylko 12 spośród 36 stwierdzeń kwestionariusza SF-36 (*Hurst 1998*).

3.2.5 VAS

Wizualna skala analogowa (z ang. *Visual Analogue Scale*) stanowi narzędzie umożliwiające prostą ocenę natężenia subiektywnych dolegliwości, w zakresie od 0 („brak bólu”) do 100 (ból o maksymalnym możliwym natężeniu). Pacjent zaznacza na osi liczbowej długości 100 mm punkt odpowiadający aktualnemu natężeniu bólu, który odczuwa. Wynik stanowi odległość od stanu „brak bólu” wyrażona w milimetrach (*Jensen 2003*).

3.2.6 DLQI (*Dermatology Life Quality Index*)

DLQI (z ang. *Dermatology Life Quality Index*) ocenia stopień w jakim choroba wpływa na jakość życia. Ocena dokonywana jest przez pacjentów przy użyciu 10 punktowego kwestionariusza, gdzie „0”

oznacza brak jakiegokolwiek wpływu choroby na jakość życia pacjenta, zaś „10” oznacza, że wpływ choroby jest bardzo silny (*Finlay 1994*).

3.3 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Bernstein 2011	Bernstein JA, Ritchie B, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz DS, Obtulowicz K, Reshef A, Moldovan D, Shirov T, Grivcheva-Panovska V, Kiessling PC, Keinecke HO, Craig TJ. Hereditary angioedema: Validation of the end point time to onset of relief by correlation with symptom intensity. <i>Allergy Asthma Proc</i> 2011; 32(1):36-42.
Bernstein 2011a	Bernstein J, Bewtra A, Hurewitz D, Wasserman R, Machnig T, Keinecke H, Craig T. Subgroup analyses of treatment response to plasma-derived C1 esterase inhibitor based on prospective data from treatment of 1085 acute hereditary angioedema attacks. Abstract 1091. <i>Allergy</i> 2011;66(Suppl. 94):419.
Bewtra 2011	Bewtra A, Hurewitz D, Wasserman R, Bernstein J, Machnig T, Keinecke H, Craig T. Efficacy of repeated administration of plasma-derived C1 esterase inhibitor in the treatment of successive acute hereditary angioedema attacks. Abstract 1090. <i>Allergy</i> 2011;66(Suppl. 94):419.
Bewtra 2012	Bewtra AK, Levy RJ, Jacobson KW, Wasserman RL, Machnig T, Craig TJ. C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema attacks: prospective patient assessments of health-related quality of life. <i>Allergy Asthma Proc</i> 2012; 33(5):427-431.
Craig 2009	Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, Reshef A, Ritchie B, Moldovan D, Shirov T, Grivcheva-Panovska V, Kiessling PC, Keinecke HO, Bernstein JA. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> 2009; 124:801-808.
Craig 2010	Craig TJ, Wasserman RL, Levy RJ, Bewtra AK, Schneider L, Packer F, Yang WH, Keinecke HO, Kiessling PC. Prospective study of rapid relief provided by C1 esterase inhibitor in emergency treatment of acute laryngeal attacks in hereditary angioedema. <i>J Clin Immunol</i> 2010; 30(6):823-829.
Craig 2011	Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, Hurewitz D, Schneider LC, Levy RJ, Moy JN, Offenberger J, Jacobson KW, Yang WH, Eidelman F, Janss G, Packer FR, Rojavin MA, Machnig T, Keinecke HO, Wasserman RL. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks - Final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 2011; 66(12):1604-1611.
Craig 2012	Craig TJ, Bewtra AK, Hurewitz D, Levy R, Janss G, Jacobson KW, Packer F, Bernstein JA, Rojavin MA, Machnig T, Keinecke HO, Wasserman RL. Treatment response after repeated administration of C1 esterase inhibitor for successive acute hereditary angioedema attacks. <i>Allergy Asthma Proc</i> 2012; 33(4):354-361.
Craig 2013 (aktualizacja wyszukiwania)	Craig TJ, Rojavin MA, Machnig T, Keinecke HO, Bernstein JA. Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2013;111(3):211-215.
Hurewitz 2012	Hurewitz DS, Bernstein JA, Bewtra AK, Kalina U, Machnig T, Craig TJ. Absence of Inhibitory Anti-C1 Esterase-Inhibitor Antibody Formation in Subjects Treated With C1 Esterase-Inhibitor Concentrate (Berinert®) for Successive Hereditary Angioedema Attacks. Abstract 830. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2012; 129(2):AB221.
Schneider 2013	Schneider L, Hurewitz D, Wasserman R, Obtulowicz K, Machnig T, Moldovan D, Reshef A, Craig TJ. C1-INH concentrate for treatment of acute hereditary angioedema: a pediatric cohort from the I.M.P.A.C.T. studies. <i>Pediatr Allergy Immunol</i> 2013; 24(1):54-60.
Moldovan 2012	Moldovan D, Reshef A, Fabiani J, Kivity S, Toubi E, Shlesinger M, Triggiani M, Montinaro V, Cillari E, Realdi G, Cancian M, Visscher S, Zanichelli A, Relan A, Cicardi M. Efficacy and safety of recombinant human C1-inhibitor for the treatment of attacks of hereditary angioedema: European open-label extension study. <i>Clin Exp Allergy</i> 2012; 42(6):929-935.
Riedl 2013	Riedl MA, Levy RJ, Suez D, Lockey RF, Baker JW, Relan A, Zuraw BL. Efficacy and safety of recombinant C1 inhibitor for the treatment of hereditary angioedema attacks: a North American open-label study. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2013; 110(4):295-299.
Zuraw 2010	Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, Nuijens JH, Relan A, Visscher S, Haase G, Kaufman L, Hack CE. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2010; 126(4):821-827 e814.
Bork 2001	Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. <i>Arch Intern Med</i> 2001; 161(5):714-718.
Bork 2003	Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. <i>Arch Intern Med</i>

2003; 163(10):1229-1235.

Bork 1992	Bork K. Prospective Virus Safety Follow-up After Therapy with a Pasteurized C1-Inhibitor Concentrate. <i>Biomedical Progress</i> 1992;5:59-61.
Bygum 2009	Bygum A, Andersen KE, Mikkelsen CS. Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits. <i>Eur J Dermatol</i> 2009; 19(2):147-151.
Czaller 2010	Czaller I, Visy B, Csuka D, Fust G, Toth F, Farkas H. The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol</i> 2010;152(1):44-49.
Farkas 2002	Farkas H, Harmat G, Fuest G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. <i>Pediatr Allergy Immunol</i> 2002;13:153-61.
Farkas 2007	Farkas H, Jakab L, Temesszentandras G, Visy B, Harmat G, Fust G, Szeplaki G, Fekete B, Karadi I, Varga L. Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2007; 120(4):941-947.
Farkas 2013	Farkas H, Csuka D, Zotter Z, Szabo E, Czaller I, Varga L, Fejes J, Fust G, Harmat G. Treatment of attacks with plasma-derived C1-inhibitor concentrate in pediatric hereditary angioedema patients. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2013; 131(3):909-911.
Kreuz 2012	Kreuz W, Rusicke E, Martinez-Saguer I, Aygoren-Pursun E, Heller C, Klingebiel T. Home therapy with intravenous human C1-inhibitor in children and adolescents with hereditary angioedema. <i>Transfusion</i> 2012; 52(1):100-107.
Martinez-Saquer 2010	Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygoren-Pursun E, Heller C, Klingebiel T, Kreuz W. Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. <i>Am J Obstet Gynecol</i> 2010; 203(2):131 e131-137.
Obtulowicz 2000	Obtulowicz K, Madalinski K, Chorazykiewicz M, Kowalski M, Kwiecien M. Hereditary angioedema in Poland: Characteristics of 102 patients. <i>Central-European Journal of Immunology</i> 2000; 25(1):7-10.
Obtulowicz 2005	Obtulowicz K, Obtulowicz P, Kapusta M. Hereditary angioedema (HAE) in patients with C1 inhibitor deficiency - Cracow register. <i>Postepy Dermatologii i Alergologii</i> 2005; 22(1):23-28.
Obtulowicz 2008	Obtulowicz K, Porebski G, Bilo B, Stobiecki M, Obtulowicz A. The course of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in women during pregnancy and delivery. <i>Alergia Astma Immunologia</i> 2008; 13(2):91-99.
Oshawa 2013 (aktualizacja wyszu- kiwania)	Ohsawa I, Nagamachi S, Suzuki H, Honda D, Sato N, Ohi H, Horikoshi S, Tomino Y. Leukocytosis and high hematocrit levels during abdominal attacks of hereditary angioedema. <i>BMC Gastroenterol</i> 2013; 13:123.
Zanichelli 2011	Zanichelli A, Vacchini R, Badini M, Penna V, Cicardi M. Standard care impact on angioedema because of hereditary C1 inhibitor deficiency: a 21-month prospective study in a cohort of 103 patients. <i>Allergy</i> 2011; 66(2):192-196.

Bork 2011	Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. <i>Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod</i> 2011;112(1):58-64.
Farkas 2012	Farkas H, Zotter Z, Csuka D, Szabo E, Nebenfahrer Z, Temesszentandras G, Jakab L, Varga L, Harmat G, Karadi I. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor - A long-term survey. <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 2012; 67(12):1586-1593.
Jurado-Palomo 2013	Jurado-Palomo J, Munoz-Caro J, Lopez-Serrano MC, Prior N, Cabanas R, Pedrosa M, Burgueno M, Caballero T. Management of dental-oral procedures in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. <i>Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology</i> 2013; 23(1):1-6.

3.4 Przeglądy systematyczne uwzględnione w raporcie

- Bork 2010** Bork K. Recurrent angioedema and the threat of asphyxiation. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(23):408-414.
- Bork 2013 (aktualizacja wyszukiwania)** Bork K, Steffensen I, Machnig T. Treatment with C1-esterase inhibitor concentrate in type I or II hereditary angioedema: a systematic literature review. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34(4):312–327.
- Bowen 2011** Bowen T. Hereditary angioedema: Beyond international consensus - circa December 2010 - The Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology Dr. David McCourtie Lecture. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2011; 7(1).
- Buyantseva 2012** Buyantseva LV, Sardana N, Craig TJ. Update on treatment of hereditary angioedema. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2012; 30(2):89-98.
- De Serres 2003** De Serres J, Groner A, Lindner J. Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate (Berinert P) in hereditary angioedema: a review. *jean.de.serres@aventis.com. Transfus Apher Sci* 2003; 29(3):247-254.
- Frank 2008** Frank MM. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VI: novel therapies for hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100(1 Suppl 2):S23-29.
- Kawalec 2013** Kawalec P, Holko P, Paszulewicz A, Obtulowicz K. [Administration of conestat alfa, human C1 esterase inhibitor and icatibant in the treatment of acute angioedema attacks in adults with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. Treatment comparison based on systematic review results]. *Pneumonol Alergol Pol.* 2013;81(2):95–104.
- Keating 2009** Keating GM. Human C1-esterase inhibitor concentrate (Berinert). *BioDrugs* 2009; 23(6):399-406.
- Longhurst 2007** Longhurst HJ, Carr S, Khair K. C1-inhibitor concentrate home therapy for hereditary angioedema: a viable, effective treatment option. *Clin Exp Immunol* 2007; 147(1):11-17.
- Prematta 2008** Prematta MJ, Prematta T, Craig TJ. Treatment of hereditary angioedema with plasma-derived C1 inhibitor. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4(5):975-982.
- Sardana 2011** Sardana N, Craig TJ. Recent advances in management and treatment of hereditary angioedema. *Pediatrics* 2011; 128(6):1173-1180.
- Xu 2013** Xu YY, Buyantseva LV, Agarwal NS, Olivieri K, Zhi YX, Craig TJ. Update on treatment of hereditary angioedema. *Clin Exp Allergy* 2013; 43(4):395-405.

3.5 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczenia (główne wyszukiwanie)

<p>C1 esterase inhibitor. A major advance in emergency treatment of hereditary angioneurotic oedema. <i>Prescrire International</i> 2001; 10(53):67-70.</p>	<p>Opracowanie wtórne, ale nie przegląd systematyczny</p>
<p>Agostoni A, Bergamaschini L, Martignoni G. Treatment of acute attacks of hereditary angioedema with C1-inhibitor concentrate. <i>Annals of Allergy</i> 1980; 44(5):299-301.</p>	<p>Nieprawidłowa interwencja – koncentrat C1-INH inny niż Beriner[®]; data publikacji wcześniejsza niż data dopuszczenia preparatu do obrotu</p>
<p>Aygoren-Pursun E, Martinez-Saguer I, Rusicke E, Klingebiel T, Kreuz W. On demand treatment and home therapy of hereditary angioedema in Germany - the Frankfurt experience. <i>Allergy Asthma Clin Immunol</i> 2010; 6(1):21.</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych – opis doświadczeń własnych związanych z leczeniem nabytego lub wrodzonego niedoboru inhibitora C1 esterazy u chorych z 1 ośrodka w Niemczech; przedstawiono dane o farmakokinetyce, brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa Berinertu</p>
<p>Bergamaschini L, Cicardi M, Tucci A. C1 INH concentrate in the therapy of hereditary angioedema. <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 1983; 38(2):81-84.</p>	<p>Nieprawidłowa interwencja – koncentrat C1-INH pod nazwą Immuno; preparat inny niż koncentrat C1-INH Beriner[®]</p>
<p>Bernstein JA, Ritchie B, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz DS, Obtulowicz K, Reshef A, Moldovan D, Shirov T, Grivcheva-Panovska V, Kiessling PC, Schindel F, Craig TJ. Population pharmacokinetics of plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate used to treat acute hereditary angioedema attacks. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2010; 105(2):149-154.</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych – retrospektywna ocena populacji farmakokinetycznej; brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa Berinertu</p>
<p>Bork K, Hardt J. Hereditary angioedema: long-term treatment with one or more injections of C1 inhibitor concentrate per week. <i>Int Arch Allergy Immunol</i>. 2011;154(1):81-88.</p>	<p>Nieprawidłowa interwencja – koncentrat C1-INH Beriner[®] podawany w ramach długoterminowej terapii profilaktycznej</p>
<p>Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Treatment with C1 inhibitor concentrate in abdominal pain attacks of patients with hereditary angioedema. <i>Transfusion</i>. 2005;45(11):1774-1784.</p>	<p>Nieprawidłowa interwencja – przez 1985 rokiem chorzy otrzymywali niepasteryzowany koncentrat C1-INH, natomiast od 1985 pasteryzowany koncentrat C1-INH Beriner[®], nie podano ilu chorych otrzymało produkt pasteryzowany, wyniki przedstawiono łącznie</p>
<p>Bork K, Ressel N. Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema. <i>Transfus Apher Sci</i> 2003; 29(3):235-238.</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena częstości występowania objawów i napadów obrzęku krtani; brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa Berinertu</p>
<p>Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. <i>Mayo Clin Proc</i> 2000; 75(4):349-354.</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych – badanie składające się z opisu serii przypadków oraz retrospektywnej analizy 23 przypadków uduszenia się; brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa Berinertu</p>
<p>Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2009; 124(1):129-134.</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych – opis doświadczeń własnych związanych z leczeniem nabytego lub wrodzonego niedoboru inhibitora C1 esterazy u chorych z 1 ośrodka w Niemczech; brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa Berinertu</p>
<p>Bork K, Staubach P, Hardt J. Treatment of skin swellings with C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary angio-oedema. <i>Allergy</i> 2008; 63(6):751-757.</p>	<p>Nieprawidłowa populacja – analiza ograniczona jedynie do chorych na HAE z obrzękami skórnymi; populacja niezgodna z wnioskiem refundacyjnym</p>
<p>Choi G, Soeters MR, Farkas H, Varga L, Obtulowicz K, Bilo B, Porebski G, Hack CE, Verdonk R, Nuijens J, Levi M. Recombinant human C1-inhibitor in the treatment of acute angioedema attacks. <i>Transfusion</i> 2007; 47(6):1028-1032.</p>	<p>Nieprawidłowa interwencja – ludzki inhibitor C1-esterazy podawany w przypadku ataku HAE w dawce 100 U/kg, niezgodnej z zalecaną 50 U/kg</p>
<p>Cicardi M, Bergamaschini L, Marasini B. Hereditary angioedema: An appraisal of 104 cases. <i>American Journal of the Medical Sciences</i> 1982; 284(1):2-9.</p>	<p>Nieprawidłowa interwencja – stosowano inny koncentrat C1-INH niż Beriner[®]</p>

Cicardi M, Bisiani G, Cugno M, Spath P, Agostoni A. Autoimmune C1 inhibitor deficiency: report of eight patients. <i>Am J Med.</i> 1993; 95(2):169-175.	produkowany w <i>Central Laboratory of The Netherland Red Cross Blood Transfusion</i>
Cicardi M, Mannucci PM, Castelli R, Rumi MG, Agostoni A. Reduction in transmission of hepatitis C after the introduction of a heat-treatment step in the production of C1-inhibitor concentrate. <i>Transfusion.</i> 1995; 35(3):209-212.	Nieprawidłowa interwencja – koncentrat C1-INH pod nazwą Immuno; preparat inny niż koncentrat C1-INH Beriner ^t
Coppola L, Guastafierro S, Verrazzo G, Coppola A, De Lucia D, Tirelli A. C1 inhibitor infusion modifies platelet activity in hereditary angioedema patients. <i>Arch Pathol Lab Med</i> 2002; 126(7):842-845.	Nieprawidłowa interwencja – koncentrat C1-INH pod nazwą Immuno; preparat inny niż koncentrat C1-INH Beriner ^t
Csuka D, Fust G, Farkas H, Varga L. Parameters of the classical complement pathway predict disease severity in hereditary angioedema. <i>Clin Immunol</i> 2011; 139(1):85-93.	Nieprawidłowy rodzaj badania – analiza <i>in vivo</i> wpływu koncentratu ludzkiego inhibitora C1 esterazy na aktywność płytek krwi i układu krzepnięcia u chorych z HAE, brak oceny efektywności klinicznej
Czaller I, Molnar K, Csuka D, Varga L, Farkas H. Successful outcome using C1-inhibitor concentrate in acute pancreatitis caused by hereditary angioedema. <i>Gastroenterol Nurs</i> 2011; 34(1):60-63.	Nieprawidłowy rodzaj badania – ocena wybranych składowych układu dopełniacza jako czynników predykcyjnych nasilenia napadów HAE
Drouet C, Desormeaux A, Robillard J, Ponard D, Bouillet L, Martin L, Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Bosson JL, Quesada JL, Lopez-Trascasa M, Adam A. Metallopeptidase activities in hereditary angioedema: effect of androgen prophylaxis on plasma aminopeptidase P. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2008; 121(2):429-433.	Nieprawidłowy rodzaj badania – opis przypadku
Gadek JE, Hosea SW, Gelfand JA. Replacement therapy in hereditary angioedema. Successful treatment of acute episodes of angioedema with partly purified C1 inhibitor. <i>New England Journal of Medicine</i> 1980; 302(10):542-546.	Nieprawidłowa interwencja – brak koncentratu C1-INH Beriner ^t ; w próbie oceniano terapię profilaktyczną androgenami
Gandhi PK, Gentry WM, Bottorff MB. Thrombotic events associated with C1 esterase inhibitor products in patients with hereditary angioedema: Investigation from the United States food and drug administration adverse event reporting system database. <i>Pharmacotherapy</i> 2012; 32(10):902-909.	Nieprawidłowa interwencja – badanie oceania częściowo oczyszczony (<i>partly purified</i>) koncentrat C1-INH u 8 chorych z HAE
Goring HD, Bork K, Spath PJ, Bauer R, Ziemer A, Hintner H, Wuthrich B. [Hereditary angioedema in the German-speaking region]. <i>Hautarzt</i> 1998; 49(2):114-122.	Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak wyników dla koncentratu C1-INH Beriner ^t , przedstawiono wyniki tylko dla Cinryze
Gorman PJ. Hereditary angioedema and pregnancy: a successful outcome using C1 esterase inhibitor concentrate. <i>Can Fam Physician</i> 2008; 54(3):365-366.	Brak poszukiwanych punktów końcowych – opis przebiegu HAE u chorych leczonych w obrębie 6 ośrodków, brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa Beriner ^t
Grant JA, White MV, Lee HH, Fitts D, Kalfus IN, Uknis ME, Lumry WR. Preprocedural administration of nanofiltered C1 esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks. <i>Allergy Asthma Proc</i> 2012.	Nieprawidłowy rodzaj badania – opis przypadku
Hack CE, Mannesse M, Baboeram A, Oortwijn B, Relan A. Immunogenicity assessment of recombinant human c1-inhibitor: an integrated analysis of clinical studies. <i>BioDrugs</i> 2012; 26(5):303-313.	Nieprawidłowa interwencja – koncentrat C1-INH pod nazwą Cinryze; preparat inny niż koncentrat C1-INH Beriner ^t
Hack CE, Relan A, Baboeram A, Oortwijn B, Versteeg S, van Ree R, Pijpstra R. Immunosafety of recombinant human C1-inhibitor in hereditary angioedema: evaluation of ige antibodies. <i>Clin Drug Investig</i> 2013; 33(4):275-281.	Nieprawidłowy rodzaj badania – analiza immunogenności rekombinowanego ludzkiego inhibitora C1 esterazy na podstawie próbek
Hofstra JJ, Budde IK, van Twuyver E, Choi G, Levi M, Leebeek FWG, de Monchy JGR, Ypma PF, Keizer RJ, Huitema ADR, Strengers PFW. Treatment of hereditary angioedema with nanofiltered C1-esterase inhibitor concentrate (Cetor(registered trademark)): Multi-center phase II and III studies to assess pharmacokinetics, clinical efficacy and safety. <i>Clinical Immunology</i> 2012; 142(3):280-290.	Brak poszukiwanych punktów końcowych – przedstawiono dane o farmakokinetyce; brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa Beriner ^t
Javaud N, Karami A, Stirnemann J, Pilot F, Branellec A, Boubaya M, Chassaignon C, Adnet F, Fain O. Bradykinin-mediated angioedema: factors prompting ED visits. <i>Am J Emerg Med</i> 2013; 31(1):124-129.	Nieprawidłowa interwencja – opis wyników badań dotyczących farmakokinetyki oraz efektywności klinicznej koncentratu C1-INH pod nazwą Cetor podawanego w ramach terapii profilaktycznej lub w celu leczenia napadów obrzęku u chorych z HAE
	Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak osobnych danych dla chorych z wrodzonym niedoborem inhibitora C1 esterazy, wyniki przedstawiono łącznie dla pacjentów z HAE I i II, ale także z HAE III, nabytym i wywołanym leczeniem

<p>Krassilnikova S, Craig ET, Craig TJ. Summary of the International Multicenter Prospective Angioedema C1-inhibitor Trials 1 and 2 (IMPACT1 and 2). <i>Expert Rev Clin Immunol</i> 2010; 6(3):327-334.</p>	<p>Opracowanie wtórne – podsumowanie do badań <i>IMPACT1</i> i <i>IMPACT2</i></p>
<p>Kreuz W, Martinez-Saguer I, Aygoren-Pursun E, Rusicke E, Heller C, Klingebiel T. C1-inhibitor concentrate for individual replacement therapy in patients with severe hereditary angioedema refractory to danazol prophylaxis. <i>Transfusion</i> 2009; 49(9):1987-1995.</p>	<p>Nieprawidłowa interwencja – długoterminowa, regularna terapia profilaktyczna Beriner[®]em u chorych z częstymi atakami HAE, którzy wcześniej otrzymywali długoterminową terapię danazolem</p>
<p>Kunschak M, Engl W, Maritsch F, Rosen FS, Eder G, Zerlauth G, Schwarz HP. A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. <i>Transfusion</i> 1998; 38(6):540-549.</p>	<p>Nieprawidłowa interwencja – koncentrat C1-INH pod nazwą Immuno; preparat inny niż koncentrat C1-INH Beriner[®]t</p>
<p>Kusuma A, Relan A, Knulst AC, Moldovan D, Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, Nuijens JH, Hack CE. Clinical impact of peripheral attacks in hereditary angioedema patients. <i>Am J Med</i> 2012; 125(9):937 e917-924.</p>	<p>Nieprawidłowy rodzaj badania – ocena objawów występujących u chorych z ostrymi obrzękami obwodowymi na podstawie danych z dwóch badań klinicznych dotyczących rekombinowanego ludzkiego inhibitora C1 esterazy</p>
<p>Levi M, Choi G, Picavet C, Hack CE. Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2006; 117(4):904-908.</p>	<p>Nieprawidłowa interwencja – koncentrat C1-INH pod nazwą Ceter; preparat inny niż koncentrat C1-INH Beriner[®]t</p>
<p>Logan RA, Greaves MW. Hereditary angio-oedema: treatment with C1 esterase inhibitor concentrate. <i>J R Soc Med</i> 1984; 77(12):1046-1048.</p>	<p>Nieprawidłowy rodzaj badania – opis przypadku</p>
<p>Marasini B, Cicardi M, Martignoni GC, Agostoni A. Treatment of hereditary angioedema. <i>Klin Wochenschr</i> 1978; 56(16):819-823.</p>	<p>Nieprawidłowa interwencja – preparat inny niż koncentrat C1-INH Beriner[®]t; stwierdzono na podstawie faktu, że pierwszy raz Beriner[®]t został wprowadzony na rynek w Niemczech w 1985 r. (<i>De Serres 2003</i>)</p>
<p>Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygoren-Pursun E, von Hentig N, Klingebiel T, Kreuz W. Pharmacokinetic analysis of human plasma-derived pasteurized C1-inhibitor concentrate in adults and children with hereditary angioedema: a prospective study. <i>Transfusion</i> 2010; 50(2):354-360.</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych – badanie oceniające farmakokinetykę Beriner[®]tu u dzieci i dorosłych z HAE; brak szczegółowych danych dotyczących efektywności klinicznej</p>
<p>Nowicka E, Najberg E, Gregorek H. Management of hereditary angioedema (HAE) - Analysis of 39 patients. <i>Alergia Astma Immunologia</i> 2007; 12(4):200-209.</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych – badanie miało na celu opisanie przebiegu HAE i doświadczeń własnych związanych z leczeniem tej choroby w jednym z ośrodków klinicznych w Krakowie; brak szczegółowych danych dotyczących efektywności klinicznej Beriner[®]tu</p>
<p>Nowicka E, Najberg E, Gregorek H. Hereditary angioedema (HAE) in children (warsaw register). <i>Alergia Astma Immunologia</i> 2009; 14(2):106-112.</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych – badanie opisuje przebieg HAE u dzieci do 18 roku życia leczonych w ośrodku w Krakowie; brak szczegółowych danych dotyczących efektywności klinicznej Beriner[®]tu</p>
<p>Prematta MJ, Bewtra AK, Levy RJ, Wasserman RL, Jacobson KW, Machnig T, Craig TJ. Per-attack reporting of prodromal symptoms concurrent with C1-inhibitor treatment of hereditary angioedema attacks. <i>Adv Ther</i> 2012; 29(10):913-922.</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych – ankieta oceniająca częstość występowania i rodzaj objawów prodromalnych w podgrupie 28 chorych włączonych do badania <i>IMPACT2</i></p>
<p>Relan A, Bakhtiari K, van Amersfoort ES, Meijers JC, Hack CE. Recombinant C1-inhibitor: effects on coagulation and fibrinolysis in patients with hereditary angioedema. <i>BioDrugs</i> 2012; 26(1):43-52.</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza <i>post hoc</i> do badania <i>Zuraw 2010a</i> oceniającą wpływ rekombinowanego ludzkiego C1-INH na różne czynniki krzepnięcia krwi i fibrynolizy w podgrupie objawowych chorych z HAE; brak danych dotyczących efektywności klinicznej</p>
<p>Reshef A, Moldovan D, Obtulowicz K, Leibovich I, Mihaly E, Visscher S, Relan A. Recombinant human C1 inhibitor for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks: a pilot study. <i>Allergy</i> 2013; 68(1):118-124.</p>	<p>Nieprawidłowa interwencja – rekombinowany inhibitor C1 esterazy w ramach długoterminowej terapii profilaktycznej</p>
<p>Riedl MA, Hurewitz DS, Levy R, Busse PJ, Fitts D, Kalfus I. Nanofiltered C1 esterase inhibitor (human) for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: an open-label trial. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2012; 108(1):49-53.</p>	<p>Nieprawidłowa interwencja – koncentrat C1-INH pod nazwą Cinryze; preparat inny niż koncentrat C1-INH Beriner[®]t</p>

<p>Szegedi R, Széplaki G, Varga L, Prohászka Z, Széplaki Z, Karádi I, Füst G, Farkas H. Long-term danazol prophylaxis does not lead to increased carotid intima-media thickness in hereditary angioedema patients. <i>Atherosclerosis</i> 2008;198:184-191 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.09.025</p>	<p>Nieprawidłowa interwencja – brak koncentratu C1-INH Beriner[®]; w próbie oceniano danazol w porównaniu do braku takiego leczenia</p>
<p>van Doorn MB, Burggraaf J, van Dam T, Eerenberg A, Levi M, Hack CE, Schoemaker RC, Cohen AF, Nuijens J. A phase I study of recombinant human C1 inhibitor in asymptomatic patients with hereditary angioedema. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2005; 116(4):876-883.</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych – badanie I fazy mające na celu ocenę farmakodynamikę i farmakokinetykę rekombinowanego ludzkiego inhibitora C1 esterazy, brak szczegółowych danych dotyczących efektywności klinicznej</p>
<p>Wasserman RL, Levy RJ, Bewtra AK, Hurewitz D, Craig TJ, Kiessling PC, Keinecke HO, Bernstein JA. Prospective study of C1 esterase inhibitor in the treatment of successive acute abdominal and facial hereditary angioedema attacks. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2011;106(1):62-68.</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza wstępna, nowsze dane dla większej grupy pacjentów zawiera publikacja <i>Craig 2011</i></p>
<p>Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. <i>N Engl J Med</i> 1996; 334(25):1630-1634.</p>	<p>Nieprawidłowa interwencja – koncentrat C1-INH pod nazwą Immuno; preparat inny niż koncentrat C1-INH Beriner[®]</p>
<p>Winnewisser J, Rossi M, Spath P, Burgi H. Type I hereditary angio-oedema. Variability of clinical presentation and course within two large kindreds. <i>J Intern Med</i> 1997; 241(1):39-46.</p>	<p>Nieprawidłowy rodzaj badania – opis przebiegu i obrazu klinicznego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego w obrębie dwóch rodzin; brak szczegółowych danych dotyczących efektywności klinicznej koncentratu inhibitora C1 esterazy</p>
<p>Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, Craig T, Grant JA, Hurewitz D, Bielory L, Cartwright WE, Koleilat M, Ryan W, Schaefer O, Manning M, Patel P, Bernstein JA, Friedman RA, Wilkinson R, Tanner D, Kohler G, Gunther G, Levy R, McClellan J, Redhead J, Guss D, Heyman E, Blumenstein BA, Kalfus I, Frank MM. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. <i>N Engl J Med</i> 2010; 363(6):513-522.</p>	<p>Nieprawidłowa interwencja – koncentrat C1-INH pod nazwą Cinryze; preparat inny niż koncentrat C1-INH Beriner[®]</p>
<p>Zuraw BL, Kalfus I. Safety and efficacy of prophylactic nanofiltered C1-inhibitor in hereditary angioedema. <i>Am J Med</i> 2012; 125(9):938 e931-937.</p>	<p>Nieprawidłowa interwencja – koncentrat C1-INH pod nazwą Cinryze; preparat inny niż koncentrat C1-INH Beriner[®]</p>

3.6 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów (główne wyszukiwanie)

Cicardi M, Zingale LC, Zanichelli A, Deliliers DL, Caccia S. The use of plasma-derived C1 inhibitor in the treatment of hereditary angioedema. <i>Expert Opin Pharmacother</i> 2007; 8(18):3173-3181.	Brak znamion przeglądu systematycznego.
Bork K. Pasteurized C1 inhibitor concentrate in hereditary angioedema: pharmacology, safety, efficacy and future directions. <i>Expert Rev Clin Immunol</i> 2008; 4(1):13-20.	Brak znamion przeglądu systematycznego.
Bork K. Human pasteurized C1-inhibitor concentrate for the treatment of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. <i>Expert Rev Clin Immunol</i> 2011; 7(6):723-733.	Brak znamion przeglądu systematycznego.
Bork K, Barnstedt SE. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. <i>J Am Dent Assoc</i> 2003; 134(8):1088-1094.	Brak znamion przeglądu systematycznego.
Bork K, Triggiani M, Caballero T, Relan A. A review of hereditary angioedema and recombinant human C1-inhibitor treatment. <i>European Gastroenterology and Hepatology Review</i> 2011; 7(2):129-132.	Brak znamion przeglądu systematycznego.
Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C, Bjokander J, Bork K, Bygum A, Cicardi M, de Carolis C, Frank M, Gooi JH, Longhurst H, Martinez-Saguer I, Nielsen EW, Obtulowitz K, Perricone R, Prior N. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2012; 129(2):308-320.	Przegląd systematyczny (baza danych PubMed) mający na celu ocenę międzynarodowego konsensusu i wytycznych leczenia HAE u kobiet z ginekologicznymi i położniczymi problemami (m.in. leczenie w trakcie ciąży, laktacji, menopauzy, stosowania doustnej antykoncepcji hormonalnej oraz przy zabiegach chirurgicznych związanych z zaburzeniami układu płciowego); brak opisu skuteczności leku na podstawie badań.
Christiansen SC, Zuraw BL. Hereditary angioedema: management of laryngeal attacks. <i>Am J Rhinol Allergy</i> 2011; 25(6):379-382.	Brak znamion przeglądu systematycznego.
Cocchio C, Marzella N. Cinryze, a Human Plasma-Derived C1 Esterase Inhibitor for Prophylaxis Of Hereditary Angioedema. <i>P T</i> 2009; 34(6):293-328.	Brak znamion przeglądu systematycznego, opracowanie poglądowe o preparacie Cinryze
Floccard B, Crozon J, Rimmelé T, Vulliez A, Coppere B, Chamouard V, Boccon-Gibod I, Bouillet L, Allaouchiche B. [Management of bradykinin-mediated angioedema]. <i>Ann Fr Anesth Reanim</i> 2011; 30(7-8):578-588.	Przegląd systematyczny opublikowany w języku francuskim.
Frank MM. Recombinant and plasma-purified human c1 inhibitor for the treatment of hereditary angioedema. <i>World Allergy Organ J</i> 2010; 3(9 Suppl):S29-33.	Brak znamion przeglądu systematycznego.
Ghazi A, Andrew Grant J. Hereditary angioedema: Epidemiology, management, and role of icatibant. <i>Biologics: Targets and Therapy</i> 2013; 7(1):103-113.	Brak znamion przeglądu systematycznego.
Gompels MM, Lock RJ. Cinryze (C1-inhibitor) for the treatment of hereditary angioedema. <i>Expert Rev Clin Immunol</i> 2011; 7(5):569-573.	Brak znamion przeglądu systematycznego.
Gower RG, Busse PJ, Aygoren-Pursun E, Barakat AJ, Caballero T, Davis-Lorton M, Farkas H, Hurewitz DS, Jacobs JS, Johnston DT, Lumry W, Maurer M. Hereditary angioedema caused by C1-esterase inhibitor deficiency: A literature-based analysis and clinical commentary on prophylaxis treatment strategies. <i>World Allergy Organization Journal</i> 2011; 4(SUPPL. 2):S9-S21.	Brak znamion przeglądu systematycznego.
Hack CE, Relan A, van Amersfoort ES, Cicardi M. Target levels of functional C1-inhibitor in hereditary angioedema. <i>Allergy</i> 2012; 67(1):123-130.	Brak znamion przeglądu systematycznego, analiza poszczególnych dawek leków i ich skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badań klinicznych.
Lunn M, Santos C, Craig T. Cinryze as the first approved C1 inhibitor in the USA for the treatment of hereditary angioedema: approval, efficacy	Brak znamion przeglądu systematycznego, opracowanie poglądowe o preparacie Cinryze.

and safety. *J Blood Med* 2010; 1:163-170.

Lyseng-Williamson KA. Nanofiltered human C1 inhibitor concentrate (Cinryze(R)): in hereditary angioedema. *BioDrugs* 2011; 25(5):317-327. Przegląd systematyczny dotyczący preparatu Cinryze.

Maurer M, Magerl M. Hereditary angioedema: an update on available therapeutic options. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8(9):663-672. Brak znamion przeglądu systematycznego.

Papadopoulou-Alataki E. Upper airway considerations in hereditary angioedema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10(1):20-25. Brak znamion przeglądu systematycznego.

Riedl MA. Update on the acute treatment of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2011; 32(1):11-16. Brak znamion przeglądu systematycznego.

Zuraw BL, Christiansen SC. New promise and hope for treating hereditary angioedema. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17(5):697-706. Brak znamion przeglądu systematycznego.

3.7 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Przedział czasowy objęty głównym wyszukiwaniem: do 22 maja 2013 r.

Tabela 106. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień dla głównego wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	human[tiab]	1709313
2	plasma-derived[all]	2306
3	concentrate[all]	21329
4	recombinant[all]	385505
5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)	1985711
6	"c1 inhibitor"[all]	1624
7	C1 esterase inhibitor[all]	1525
8	"C1-INH"[tw]	653
9	C1INH[tw]	223
10	(#6 OR #7 OR #8 OR #9)	2458
11	Hereditary Angioedema[all]	1727
12	hereditary angioneurotic edema[all]	716
13	(#11 OR #12)	1741
14	(#5 AND #10 AND #13)	310
15	rhC1INH[tw]	16
16	ruconest[tw]	5
17	conestat[tw]	12
18	rhucin[tw]	7
19	pdC1INH[tw]	2
20	berinert[tw]	29
21	cinryze[tw]	14
22	cetor[tw]	7
23	(#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 #21 OR #22)	12
24	(#14 OR #23)	315

Tabela 107. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień dla głównego wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	human:ab,ti AND [embase]/lim	1609183
2	'plasma derived' AND [embase]/lim	2879
3	concentrate AND [embase]/lim	28093
4	recombinant AND [embase]/lim	373008
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1894279
6	'c1 inhibitor'/exp OR 'c1 inhibitor' AND [embase]/lim	3036
7	'c1 esterase inhibitor'/exp OR 'c1 esterase inhibitor' AND [embase]/lim	2653
8	'c1-inh':de,ab,ti AND [embase]/lim	766
9	c1inh:de,ab,ti AND [embase]/lim	251
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	3459
11	'hereditary angioedema'/exp OR 'hereditary angioedema' AND [embase]/lim	11279
12	'hereditary angioneurotic edema'/exp OR 'hereditary angioneurotic edema' AND [embase]/lim	11239
13	#11 OR #12	11299
14	#5 AND #10 AND #13	559
15	'rhc1inh':de,ab,ti AND [embase]/lim	32
16	ruconest:de,ab,ti AND [embase]/lim	9
17	conestat:de,ab,ti AND [embase]/lim	7
18	rhucin:de,ab,ti AND [embase]/lim	6
19	pdc1inh:de,ab,ti AND [embase]/lim	3
20	berinert:de,ab,ti AND [embase]/lim	133
21	cinryze:de,ab,ti AND [embase]/lim	38
22	cetor:de,ab,ti AND [embase]/lim	55
23	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	244
24	#14 OR #23	658

Tabela 108. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień dla głównego wyszukiwania w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	human in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	492783
2	"plasma-derived" in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	197
3	concentrate in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	2623
4	recombinant in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	11023
5	#1 or #2 or #3 or #4 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	493992
6	C1 inhibitor in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	134
7	C1 esterase inhibitor in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	25
8	"C1-INH" in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	15
9	C1INH in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	4
10	#6 or #7 or #8 or #9 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	135
11	hereditary angioedema in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	49
12	hereditary angioneurotic edema in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	3
13	#11 or #12 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	50
14	#5 and #10 and #13 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	23
15	rhC1INH in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	1
16	ruconest in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	1
17	conestat in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	2
18	rhucin in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	1
19	pdC1INH in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	0
20	berinert in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	4
21	cinryze in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	1
22	cetor in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	1

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
23	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 #21 or #22 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	4
24	#14 or #23 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	23

3.8 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczenia (aktualizacja wyszukiwania)

Roldan Sevilla T, Gonzalez Fernandez MA, Roldan Rincon A, Herrero Ambrosio A. The use of C1 esterase inhibitor in long term prophylaxis of recurrent acute hereditary angioedema exacerbated by tamoxifen. *Atencion Farmaceutica* 2013; 15(2):124-127.

Nieprawidłowa interwencja – ludzki koncentrat C1-INH podawany w ramach długoterminowej terapii profilaktycznej

3.9 Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu

3.9.1 Badania RCT

Tabela 109. Charakterystyka (critical appraisal) badań IMPACT1 oraz IMPACT2.

IMPACT1, IMPACT2 (Craig 2009, Craig 2010, Craig 2011, Craig 2012, Craig 2013, Bernstein 2011, Bewtra 2012, Schneider 2013, Hurewitz 2012, Bernstein 2011a, Bewtra 2011)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie II/III fazy (wykonano również ocenę optymalnego dawkowania) z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym z kontrolą placebo + otwarta faza dodatkowa
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)
Liczba ośrodków	36 z całego świata (w tym z Polski)
Okres obserwacji	ocena objawów do 4 godzin od podania leku (imputowana do 24 w przypadku konieczności podania leczenia ratunkowego lub dodatkowego leczenia), po 12 tygodniach od podania leku wykonywano ocenę bezpieczeństwa pod kątem zakażeń wirusowych
Oszacowanie wielkości próby	Zaplanowano ocenę 42 chorych w każdej z 3 grup leczenia, co było oczekiwaną maksymalną liczebnością którą można było uzyskać dla HAE jako rzadkiej choroby
Analiza statystyczna	analizę wykonano przy użyciu testu Wilcoxon'a dla par obserwacji, zakładając $p = 0,024$ dla głównego punktu końcowego, oraz $p = 0,05$ dla pozostałych punktów końcowych (oba progi dla testu jednostronnego)
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas od rozpoczęcia terapii do początku ustępowania objawów HAE (na podstawie odpowiedzi chorego na standardowe pytania zadawane w określonych odstępach czasu) <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów HAE • odsetek chorych z nasileniem intensywności objawów w czasie 2-4 godzin od podania leku (w porównaniu do wartości wyjściowej, dla przynajmniej 1-go wyjściowo obecnego objawu) • liczba przypadków wymiotów w ciągu 4 godzin od rozpoczęcia leczenia • ocena bezpieczeństwa: działania niepożądane (występujące do 9 dni po podaniu leku); poważne działania niepożądane (występujące do 12 dni po podaniu leku); parametry życiowe (temperatura, ciśnienie tętnicze, częstość oddechu oraz skurczów serca) przed i po 24 godzinach od podania leku; zakażenia wirusowe (HIV typu 1 oraz 2, wirusy zapalenia wątroby, wirus B19) przed leczeniem i do 12 tygodni od podania leku
Interwencja i komparatory	

IMPACT1

W badaniu obecne 3 grupy:

- **C1-INH 20:** C1-INH (Berinert, CSL Behring) w dawce 20 U/kg mc., w pojedynczym wlewie dożylnym

IMPACT1, IMPACT2 (Craig 2009, Craig 2010, Craig 2011, Craig 2012, Craig 2013, Bernstein 2011, Bewtra 2012, Schneider 2013, Hurewitz 2012, Bernstein 2011a, Bewtra 2011)

- **C1-INH 10:** C1-INH (Berinert, CSL Behring) w dawce 10 U/kg mc., w pojedynczym wlewie dożylnym
- **PBO:** placebo dopasowane do podawanych aktywnych interwencji

Wszystkie trzy interwencje podawano w jednakowych objętościach, w celu utrzymania zaślepienia (nie stwierdzono zależności od dawki objawów niepożądanych mogących sugerować zastosowaną interwencję).

Dodatkowe leczenie: leki przeciwbólowe, przeciwwymiotne, C1-INH podawane bez zaślepienia (*open label treatment*) oraz świeżo mrożone preparaty osocza.

IMPACT2

W badaniu obecna 1 grupa:

- **C1-INH 20:** C1-INH (Berinert, CSL Behring) w dawce 20 U/kg mc., w pojedynczym wlewie dożylnym (istniała możliwość otrzymania kolejnej dawki w razie potrzeby)

Populacja						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • wiek 6 lat lub więcej • laboratoryjnie potwierdzone upośledzenie funkcji inhibitora C1 (C1-INH) – wrodzony obrzęk naczynioruchowy (HAE) typu I lub II • leczenie ostrych (umiarkowanych do ciężkich) objawów HAE (objawy okolicy twarzy lub jamy brzusznej) w czasie 5 godzin od wystąpienia ataku, uzyskując umiarkowane natężenie tych objawów 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na koncentraty C1-INH • obrzęk nabyty (z ang. <i>acquired angioedema</i>) • wszystkie inne typy obrzęku oraz bólu brzucha nie związane z upośledzeniem funkcji C1-INH • nałogowe stosowanie narkotyków, lub używanie leków przeciwbólowych podczas aktualnego ataku choroby • leczenie preparatami zawierającymi koncentraty C1-INH lub leczenie innym lekiem wskazanym w opisywanym schorzeniu, w tym świeżo mrożonym osoczem lub preparatami z osocza w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia w ramach badania <p>• do badania <i>IMPACT2</i> włączono chorych spełniających kryteria udziału w badaniu <i>IMPACT1</i> – chorzy z objawami umiejscowionymi w krtani mogli od razu uczestniczyć w badaniu <i>IMPACT2</i> (podanie takim chorym placebo byłoby nieetyczne, dlatego nie uczestniczyli w próbie <i>IMPACT1</i>)</p>					
Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) [zakres]	Liczba mężczyzn (%)	Średnie BMI (SD) [kg/m ²]	Rodzaj choroby, n (%)	Natężenie wyjściowe choroby, n (%)
C1-INH 20	43	34,6 (14,91) [10-71]	13 (30,2%)	27,0 (5,57)	Typ I HAE: 35 (81,4%) Typ II HAE: 8 (18,6%) Nieokreślona:-	Umiarkowana: 27 (62,8%) Ciężka: 16 (37,2%)
C1-INH 10	39	33,1 (12,77) [13-72]	13 (33,3%)	26,7 (5,29)	Typ I HAE: 35 (89,7%) Typ II HAE: 3 (7,7%) Nieokreślona: 1 (2,6%)	Umiarkowana: 32 (82,1%) Ciężka: 7 (17,9%)
PBO	42	31,5 (13,57) [6-62]	14 (33,3%)	25,3 (6,00)	Typ I HAE: 38 (90,5%) Typ II HAE: 4 (9,5%) Nieokreślona:-	Umiarkowana: 26 (61,9%) Ciężka: 16 (38,1%)
<i>IMPACT2</i> (C1-INH 20)	57	31,9 (11,98) [10-53]	19 (33,3%)	26,9 (4,90)	Typ I HAE: 49 (86,0%) Typ II HAE: 7 (12,3%)	bd.

IMPACT1, IMPACT2 (Craig 2009, Craig 2010, Craig 2011, Craig 2012, Craig 2013, Bernstein 2011, Bewtra 2012, Schneider 2013, Hurewitz 2012, Bernstein 2011a, Bewtra 2011)

Nieokreślona: 1 (1,8%)

Wyjściowe różnice między grupami

W badaniu podano, że nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie wieku, rozkładu płci oraz pochodzenia etnicznego

Liczba chorych:	Liczba chorych poddanych randomizacji	Populacja ITT	Liczba chorych otrzymujących określone leczenie	Ocena bezpieczeństwa
C1-INH 20	43	43	46	46
C1-INH 10	40	39	39	39
PBO	42	42	41	41
łącznie	125	124	126 (+ 1 chory nie poddany randomizacji w grupie C1-INH 20)	126 (+ 1 chory nie poddany randomizacji w grupie C1-INH 20)

Wyniki

Skuteczność kliniczna IMPACT1

- mediana czasu do początku ustępowania objawów HAE (zakres) [godziny]: C1-INH 20: 0,50 (0,17-24,00); C1-INH 10: 1,17 (0,17-24,00); PBO: 1,50 (0,20-24,00), p = 0,025 (C1-INH 20 vs PBO)
- mediana czasu do całkowitego ustąpienia objawów w tym bólu, (zakres) [godziny]: C1-INH 20: 4,92 (0,47-1486,17); C1-INH 10: 20,00 (0,47-1486,17); PBO: 7,79 (0,33-1486,17), p = 0,0237 (C1-INH 20 vs PBO)
- odsetek chorych z pogorszeniem objawów HAE w czasie 2-4 godzin po podaniu leku, n (%): C1-INH 20: 2 (4,7%); C1-INH 10: 8 (20,5%); PBO: 13 (31,0%), p = 0,0014 (C1-INH 20 vs PBO)
- mediana liczby epizodów wymiotów w ciągu 4 godzin od podania leku (zakres): C1-INH 20: 0 (0-2); C1-INH 10: 0 (0-4); PBO: 0 (0-16), p = 0,0329 (C1-INH 20 vs PBO)

Skuteczność kliniczna IMPACT2

- w badaniu uwzględniono 57 chorych z badania IMPACT1 (51 z atakami (objawami) brzuszными, 30 z atakami obwodowymi, 21 z atakami w obrębie twarzy oraz 15 z atakami krtani)
- mediana czasu do początku ustąpienia objawów (zakres) [godziny]: wszystkie ataki: 0,46 (0,17-497,0); ataki brzuszne: 0,39 (0,17-497,0); ataki obwodowe 0,43 (0,17-27,16), ataki twarzy 0,48 (0,10-5,61), ataki związane z krtanią: 0,44 (0,20-1,25)
- mediana czasu do ustąpienia wszystkich objawów (zakres) [godziny]: wszystkie ataki: 15,48 (0,64-497,0); ataki brzuszne: 12,75 (0,64-497,0); ataki obwodowe 22,73 (5,02-497,0), ataki twarzy 26,63 (0,95-61,83), ataki związane z krtanią: 5,79 (0,63-48,25)
- odsetek chorych ze średnim czasem do początku ustąpienia objawów choroby < 1 h, n (%): wszystkie ataki: 51 (89,5%); ataki brzuszne: 49 (96,1%); ataki obwodowe 27 (90,0%), ataki twarzy 18 (85,7%), ataki związane z krtanią: 14 (87,5%)
- odsetek chorych ze średnim czasem do początku ustąpienia objawów choroby < 4 h, n (%): wszystkie ataki: 55 (96,5%); ataki brzuszne: 50 (98,0%); ataki obwodowe 29 (96,7%), ataki twarzy 20 (95,2%), ataki związane z krtanią: 16 (100%)

Bezpieczeństwo

- odsetek chorych z działaniami niepożądanymi (po 4 godzinach od podania leku), n (%): C1-INH 20: 9 (19,6%); C1-INH 10: 10 (25,6%); PBO: 18 (43,9%)
- działania niepożądane związane z leczeniem (po 4 godzinach od podania leku): C1-INH 20: 5 (10,9%); C1-INH 10: 8 (20,5%); PBO: 8 (19,5%)
- w badaniu nie odnotowano poważnych działań niepożądanych oraz działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (w czasie do 4 godzin od podania leku, ogółem poważne działania niepożądane odnotowano u 4 [3,7%] chorych otrzymujących C1-INH)

IMPACT1, IMPACT2 (Craig 2009, Craig 2010, Craig 2011, Craig 2012, Craig 2013, Bernstein 2011, Bewtra 2012, Schneider 2013, Hurewitz 2012, Bernstein 2011a, Bewtra 2011)

- najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: nudności, biegunka, ból brzucha oraz skurcze mięśni
- podczas badania nie zaobserwowano poziomu przeciwciał wskazującego na zakażenie HIV, HCV, oraz B19.

Uwagi

- u chorych otrzymujących dodatkowe leczenie, a także wymagających leczenia ratunkowego (czyli podania kolejnej dawki leku po 4 godzinach od pierwszej dawki) przyjęto, że czas do początku ustąpienia objawów wynosił 24 godziny
- chorzy z grupy placebo otrzymywali leczenie ratunkowe w postaci C1-INH w dawce 20 U/kg masy ciała, chorzy z grupy C1-INH 10 w dawce 10 U/kg, natomiast chorzy z grupy C1-INH 20 jako leczenie ratunkowe otrzymywali placebo
- w badaniu chorych przydzielono losowo do trzech badanych grup w stosunku 1:1:1 i randomizację wykonano przy pomocy centralnego, zweryfikowanego systemu komputerowego przypisującego unikalny numer do danego pacjenta
- odsetek chorych, u których przyjęto 24 godziny jako czas do początku ustąpienia objawów wynosił 14% (n = 6) w grupie C1-INH 20; 28,2% (n = 11) u chorych z grupy C1-INH 10; 40,5% (n = 17) z grupy PBO
- 18,6% chorych z grupy C1-INH 20, 33,3% z grupy C1-INH 10 oraz 57,1% w grupie placebo otrzymało leczenie ratunkowe
- badanie posiadało fazę rozszerzoną, bez zaślepienia i randomizacji, nazwaną *IMPACT2* – wyniki dla tej fazy przedstawiono w badaniach *Craig 2010* (ocena ataków choroby związanych z krtanią) oraz *Craig 2011* (ostateczne wyniki badania *IMPACT2*),
- odnaleziono publikacje prezentujące dodatkowe dane dla obu analizowanych badań (*IMPACT1 i 2*): *Craig 2012* (analiza dodatkowa oceniająca wpływ wielokrotnego podawania leku na skuteczność terapii), *Bernstein 2011* (analiza dodatkowych punktów końcowych, alternatywnych wobec głównego punktu końcowego badania *IMPACT1*), *Bewtra 2012* (ocena jakości życia dla badania *IMPACT2*) oraz *Schneider 2013* (analiza podgrupy chorych < 18 roku życia) i *Craig 2013* (analiza wpływu czasu do rozpoczęcia leczenia na jego efektywność),
- zidentyfikowano 3 doniesienia konferencyjne: *Hurewitz 2012* (dodatkowe wyniki dla grupy chorych w której wykryto przeciwciała przeciwko C1-INH), *Bernstein 2011a* (dodatkowe wyniki w określonych podgrupach dla *IMPACT2*) oraz *Bewtra 2011* (efektywność C1-INH u chorych z przynajmniej dziesięcioma atakami)

Tabela 110. Charakterystyka (critical appraisal) badania Zuraw 2010.

Metodyka	
publikacja Zuraw 2010 (badania C1 1205-01 [NCT00225147] w Am. Płn. oraz C1 1304-01 [NCT00262301] w Europie i Izraelu i ich fazy dodatkowe, publikacje Moldovan 2012 [NCT00262301], Riedl 2013 [NCT00225147])	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym z kontrolą placebo + dodatkowa faza otwarta
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	4 (R1; B2; W1)
Liczba ośrodków	Am. Płn.: 30 (26 USA, 4 Kanada) EU: 11 (Europa, Izrael)
Okres obserwacji	do 90 dni po podaniu leku (nie przedstawiono informacji o okresie obserwacji w fazach dodatkowych)
Oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono
Analiza statystyczna	W badaniu starano się wykazać wyższość (<i>superiority</i>) Ruconestu nad placebo. Punkty końcowe typu czas do zdarzenia analizowano przy pomocy modelu proporcjonalnych hazardów Coxa, natomiast porównanie odsetków chorych wykonano przy pomocy modelu regresji logistycznej. Zastosowano hierarchiczny model oceny – najpierw porównywano lek w dawce 100 U/kg z placebo, a w przypadku istotnego wyniku porównywano lek w dawce 50 U/kg z placebo. Przyjęto poziom istotności $p = 0,05$.
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas od rozpoczęcia terapii do początku ustępowania objawów HAE (przedział czasu, w którym wynik oceny objawów przy użyciu skali VAS uległ poprawie o ≥ 20 mm w porównaniu do wartości wyjściowej, dla 2 kolejnych pomiarów) <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do uzyskania minimalnych objawów HAE (czas, w którym wynik VAS uległ zmniejszeniu do < 20 mm dla wszystkich anatomicznych miejsc wystąpienia ataku choroby) • niepowodzenie leczenia, zdefiniowane jako rozpoczęcie ustępowania objawów w czasie > 4 godzin lub nawrót ataku lub atak w nowym miejscu lub użycie leków, które mogą zakłócać ocenę na pomiarów skuteczności rhC1-INH przed rozpoczęciem ustępowania objawów • ocena bezpieczeństwa (do 90 dni od podania leku): AEs związane z leczeniem, oznaki życiowe, wynik EKG, ocena sprawności fizycznej, parametry laboratoryjne, wyniki testów immunologicznych
Interwencja i komparatory	
<ul style="list-style-type: none"> • rhC1-INH 100: rhC1-INH w dawce 100 U/kg masy ciała, we wlewie dożylnym • rhC1-INH 50: C1-INH w dawce 50 U/kg masy ciała, we wlewie dożylnym (grupa obecna tylko w badaniu „amerykańskim”) • rhC1-INH 2100: rhC1-INH w dawce 2100 U w pojedynczym wlewie dożylnym (jedynie w fazie dodatkowej badania „europejskiego”); chorzy mogli otrzymać maksymalnie dwie dodatkowe dawki według decyzji lekarza • pbo: placebo (roztwór soli fizjologicznej) <p>Dodatkowe leczenie: zabronione stosowanie leków, które mogą zakłócać ocenę na pomiarów skuteczności rhC1-INH przed rozpoczęciem ustępowania objawów (w przypadku stosowania stwierdzano niepowodzenie leczenia):</p>	

publikacja *Zuraw 2010* (badania C1 1205-01 [NCT00225147] w Am. Płn. oraz C1 1304-01 [NCT00262301] w Europie i Izraelu i ich fazy dodatkowe, publikacje *Moldovan 2012* [NCT00262301], *Riedl 2013* [NCT00225147])

- leki oznaczone kodem ATC N02A (opioidy)
- C1-INH oznaczone kodem ATC B02AB (inhibitory proteinyazy)
- świeżo mrożone osocze oznaczone kodem ATC B05AA (preparaty krwiozastępcze i frakcje białkowe osocza)
- leki przeciwbólowe oznaczone kodem ATC N02 (leki przeciwbólowe)
- Leki przeciwwymiotne oznaczone kodem ATC A04A (leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom)
- kwas traneksamowy oznaczony kodem ATC B02AA (aminokwasy)[^]
- kwas ε-aminokapronowy oznaczony kodem ATC B02AA (aminokwasy)[^]

[^] uznawano za niepowodzenie leczenia tylko w przypadku, gdy dawkę zwiększono w stosunku do tej stosowanej na początku ataku.

Populacja	
Kryteria włączenia	<p>Do skryningu</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 12 lat (Am. Płn.) lub ≥ 16 lat (EU) pisemna zgoda na udział w badaniu kliniczne i laboratoryjne (centralne) rozpoznanie HAE (zawartość funkcjonalnego C1-INH w osoczu $< 50\%$ normy, w przypadku Am. Płn. dodatkowo wymagano dowodów wykluczających obrzęk nabyty [brak niskiego poziomu C1q i/lub niewystępowanie przeciwciał anty-C1INH]) w przypadku kobiet w wieku reprodukcyjnym wymagano ujemnego wyniku testu ciążowego oraz stosowania uznanej metody antykoncepcji (punkt wymagany tylko w badaniu Am. Płn.) <p>Do randomizacji</p> <ul style="list-style-type: none"> spełnienie kryteriów dla skryningu zaostwienie objawów choroby lub atak choroby w części brzusznej, twarzowej, jamy ustnej i gardła, krtani, obwodowo lub w okolicy narządów płciowych początek wystąpienia objawów w ciągu 5 godzin przed oceną możliwości wzięcia udziału w randomizacji ocena objawów w ≥ 1 uwzględnianej lokacji wynosząca ≥ 50 mm (godzina -1) (0 mm oznacza brak objawów, 100 mm maksymalne natężenie)
Kryteria wykluczenia	<p>Ze skryningu</p> <ul style="list-style-type: none"> alergia na króliki w wywiadzie oraz podawanie leków, w produkcji których wykorzystuje się króliki (np. surowice) reakcje alergiczne w wywiadzie na preparaty koncentratu C1-INH lub białka królicze reakcje anafilaktyczne lub ciężkie alergię na jedzenie, białka lub leki obrzęk nabyty (AAE, z ang. <i>acquired angioedema</i>) ciąża, karmienie piersią lub ciąża planowana w trakcie badania udowodnione lub podejrzenie uzależnienia od narkotyków oddanie krwi w ciągu ostatnich 3 miesięcy stosowanie innego leku eksperymentalnego w ciągu miesięcy poprzedzających badanie (w ciągu miesiąca dla badania Am. Płn., w ciągu 3 miesięcy dla badania EU) klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach rutynowych testów hematologicznych, biochemicznych oraz analiz moczu masa ciała > 120 kg (poprawką do protokołu z dnia 17 lutego 2006 podniesiono ten próg do 128 kg) – kryterium to występowało jedynie w badaniu Am. Płn. wszelkie schorzenia i stany chorego, które w opinii lekarza mogły zaburzyć wyniki uzyskiwane w badaniu <p>Z randomizacji</p> <ul style="list-style-type: none"> wszystkie zmiany stanu chorego od momentu skryningu, wykluczające chorych na podstawie przyjętych dla skryningu kryteriów włączenia chorzy z obrzękami (lub możliwością wystąpienia takich obrzęków) zagrażającymi życiu (napad obrzęku wymagający natychmiastowej interwencji w celu uniknięcia zgonu, powikłania hipoksemii, inne niekorzystne zdarzenia zagrażające życiu)

publikacja *Zuraw 2010* (badania C1 1205-01 [NCT00225147] w Am. Płn. oraz C1 1304-01 [NCT00262301] w Europie i Izraelu i ich fazy dodatkowe, publikacje *Moldovan 2012* [NCT00262301], *Riedl 2013* [NCT00225147])

- użycie zabronionego leku po wystąpieniu napadu obrzęku uwzględnianego w badaniu
- Kryteria wykluczenia po randomizacji, a przed podaniem leku**
- cofnięcie się intensywności objawów tuż przed administracją leku (redukcja wyniku VAS o ≥ 20 mm tuż przed podaniem leku w porównaniu do pomiaru wykonanego 1 godzinę przed podaniem leku)
 - silne dowody świadczące o braku związku objawów z HAE

Charakterystyka populacji		N	Średni wiek (SD), /zakres/ [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnie BMI (SD) [kg/m ²]	Średnia masa ciała (SD) [kg]
rhC1-INH 100	Am. Płn.	13	34,2 (15,7), /17-66/	5 (38%)	26,1 (5,3)	75,1 (19,2)
	EU	16	46,1 (14,5), /19-67/	8 (50%)	28,9 (6,4)	84,2 (18,0)
rhC1-INH 50 (Am. Płn.)		12	40,7 (12,2), /20-59/	4 (33%)	29,8 (7,1)	86,6 (22,7)
pbo	Am. Płn.	13	32,4 (11,3), /17-55/	1 (8%)	25,6 (5,8)	69,9 (15,7)
	EU	16	44,5 (16,8), /17-71/	7 (44%)	26,2 (4,8)	77,3 (20,4)

W fazach wydłużonych (OLE) oceniano N = 57 chorych (194 ataki HAE) w OLE „europejskiej” i N = 62 (168 ataków HAE) w OLE „amerykańskiej”.

Wyjściowe różnice między grupami

Grupy były porównywalne pod względem charakterystyk demograficznych, umiejscowienia obrzęku, wyników VAS przed leczeniem i układu dopełniacza (*complement parameters*).

Liczba chorych:	Skryning		Chorzy spełniający kryteria włączenia		Chorzy spełniający kryteria randomizacji		Liczba chorych poddanych randomizacji		Liczba chorych otrzymujących leczenie	
	Am. Płn.	EU	Am. Płn.	EU	Am. Płn.	EU	Am. Płn.	EU	Am. Płn.	EU
rhC1-INH 100							13	17	13	16
rhC1-INH 50 (tylko w m. Płn.)	158	177	131	159	40	34	13	x	12	x
pbo							13	17	13	16

publikacja *Zuraw 2010* (badania *C1 1205-01* [NCT00225147] w Am. Płn. oraz *C1 1304-01* [NCT00262301] w Europie i Izraelu i ich fazy dodatkowe, publikacje *Moldovan 2012* [NCT00262301], *Riedl 2013* [NCT00225147])

łącznie	39 (97,5%)	34 (100%)	38 (95%)	32 (94%)
---------	---------------	--------------	-------------	-------------

Wyniki

Skuteczność kliniczna, badanie „amerykańskie”

- mediana czasu do początku ustępowania objawów (95% CI) [min]: rhC1-INH 100: 68 (62; 132); rhC1-INH 50: 122 (72; 163); pbo: 258 (240; 495)
- mediana czasu do uzyskania minimalnego natężenia wszystkich objawów (95% CI) [min]: rhC1-INH 100: 245 (125; 270); rhC1-INH 50: 247 (243; 484); pbo: 1101 (970; 1494)

Skuteczność kliniczna, badanie „europejskie”

- mediana czasu do początku ustępowania objawów (95% CI) [min]: rhC1-INH 100: 64 (40; 123); pbo: 520 (480; 720)
- mediana czasu do uzyskania minimalnego natężenia wszystkich objawów (95% CI) [min]: rhC1-INH 100: 480 (243; 723); pbo: 1440 (720; 2885)

Skuteczność kliniczna, analiza łączna obu badań

- mediana czasu do początku ustępowania objawów (95% CI) [min]: rhC1-INH 100: 66 (61; 122); rhC1-INH 50: 122 (72; 163); pbo: 495 (245; 520); HR = 3,26 (1,85; 5,74), p < 0,001 (rhC1-INH 100 vs pbo); HR = 2,68 (1,23; 5,85), p = 0,013 (rhC1-INH 50 vs pbo);
- mediana czasu do uzyskania minimalnego natężenia wszystkich objawów (95% CI) [min]: rhC1-INH 100: 266 (242; 490); rhC1-INH 50: 247 (243; 484); pbo: 1210 (970; 1500); HR = 2,62 (1,48; 4,61), p < 0,001 (rhC1-INH 100 vs pbo); HR = 3,86 (1,71; 8,72), p = 0,001 (rhC1-INH 50 vs pbo);
- odsetek chorych z niepowodzeniem terapii, n (%): rhC1-INH 100: 3 (10%); rhC1-INH 50: 0 (0%); pbo: 17 (59%); OR = 0,06 (95% CI: 0,01; 0,32), p < 0,001 (rhC1-INH 100 vs pbo); OR = 0,13 (0,00; 1,08), p = 0,060 (rhC1-INH 50 vs pbo)

Skuteczność kliniczna, faza dodatkowa (publikacja *Moldovan 2012*) badania „europejskiego”, N = 57, 194 ataki HAE

- mediana czasu do początku ustępowania objawów [min]: dla ataków 1-5 odpowiednio 60, 65, 120, 60 oraz 61; w podziale na lokalizację obrzęku: brzuch 33, obwodowa 61, twarz/krtkań/jamy ustnej i gardło 120, okolice narządów płciowych 480
- mediana czasu do minimalnego natężenia wszystkich objawów [min]: w podziale na lokalizację obrzęku: brzuch 240, obwodowa 265, twarz/krtkań/jama ustna i gardło 723, okolice narządów płciowych 1385
- ogółem, leczenie rhC1-INH powodowało trwałe ustąpienia obrzęku w ciągu 4 godzin od podania leku w 169 na 194 ocenianych przypadkach obrzęku (87,1%)

Skuteczność kliniczna, faza dodatkowa (publikacja *Riedl 2013*) badania „amerykańskiego”, N = 62, 168 ataków

- mediana czasu do początku ustępowania objawów [min]: 1. atak: 62,5 (95% CI: 38,0; 76,0) dla N = 50 chorych; 2. atak: 60,5 (95% CI: 39,0; 65,0) dla N = 42 chorych; 3. atak: 37,0 (95% CI: 33,0; 60,0) dla N = 25 chorych; 4. atak: 51,0 (95% CI: 30,0; 114,0) dla N = 20 chorych; 5. atak: 67,0 (95% CI: 30,0; 124,0) dla N = 15 chorych
- mediana czasu do minimalnego natężenia wszystkich objawów [min]: 1. atak: 145,0 (95% CI: 124,0; 256,0) dla N = 50; 2. atak: 228,0 (95% CI: 120,0; 250,0) dla N = 42 chorych; 3. atak: 120,0 (95% CI: 80,0; 265,0) dla N = 25 chorych; 4. atak: 242,5 (95% CI: 85,0; 970,0) dla N = 20 chorych; 5. atak: 244,0 (95% CI: 127,0; 335,0) dla N = 15 chorych
- odpowiedź na leczenie: 1. atak: 94%, N = 50 chorych; 2. atak: 98%, N = 42 chorych; 3. atak: 100%, N = 25 chorych; 4. atak: 90%, N = 20 chorych; 5. atak: 93%, N = 15 chorych

Bezpieczeństwo, analiza łączna obu badań

- TEAEs, n (%): rhC1-INH 100: 7 (24%); rhC1-INH 50: 4 (33%); pbo: 14 (48%)
- TEAEs związane z leczeniem, n (%): rhC1-INH 100: 1 (3%); rhC1-INH 50: 0 (0%); pbo: 3 (10%)
- ciężkie działania niepożądane, n (%): rhC1-INH 100: 1 (3%); rhC1-INH 50: 2 (17%); pbo: 6 (21%)
- poważne działania niepożądane, n (%): rhC1-INH 100: 1 (3%); rhC1-INH 50: 0 (0%); pbo: 3 (10%)
- w badaniu nie odnotowano działań niepożądanych prowadzących do zakończenia badania

Bezpieczeństwo, faza dodatkowa badania „europejskiego” (publikacja *Moldovan 2012*)

- TEAEs, n (%): rhC1-INH 2100: 12 (28%); 9 (26%) chorych otrzymywało dodatkowe dawki leku
- najczęstsze TEAEs: ból głowy i nudności
- nie odnotowano SAEs, zgonów, ani zakończenia leczenia z powodu AEs

publikacja *Zuraw 2010* (badania *C1 1205-01* [NCT00225147] w Am. Płn. oraz *C1 1304-01* [NCT00262301] w Europie i Izraelu i ich fazy dodatkowe, publikacje *Moldovan 2012* [NCT00262301], *Riedl 2013* [NCT00225147])

Bezpieczeństwo, faza dodatkowa badania „amerykańskiego” (publikacja *Riedl 2013*)

- najczęstsze TEAEs: ból głowy i zapalenie nosa i gardła
- odnotowano 20 przypadków SAEs u 10 pacjentów, 13 z nich stanowiły ataki HAE odnotowane u 8 chorych

Uwagi

- w publikacji *Zuraw 2010* opisano dwa badania z randomizacją: próbę „amerykańską” (Am. Płn.) *C1 1205-01* [NCT00225147] oraz „europejską” (EU) *C1 1304-01* [NCT00262301]) o podobnej metodycy i założeniach, które przeprowadzono odpowiednio w ośrodkach Ameryki Północnej oraz ośrodkach w Europie i Izraelu
- w obu próbach włączono mniej chorych niż przewidywano, ponieważ oba badania zostały zatrzymane po przeprowadzeniu odgórnie zaplanowanej analizy wstępnej (*interim*), w której potwierdzono założenia dla głównego oraz dodatkowych punktów końcowych, z tego względu autorzy przedstawili wyniki łącznie dla obu badań (natomiast w załączniku dostępnym *online* przedstawiono również wyniki niektórych punktów końcowych oddzielnie dla obu badań)
- „europejskie” badanie *C1 1304-01* [NCT00262301]) posiadało otwartą fazę dodatkową, której wyniki opisano w publikacji *Moldovan 2012* (oprócz chorych z Europy i Izraela, uwzględniono w niej również chorych z Argentyny), natomiast „amerykańskie” badanie *C1 1205-01* [NCT00225147] posiadało otwartą fazę opisaną w publikacji *Riedl 2013*; do faz dodatkowych włączono chorych leczonych w ramach faz z randomizacją oraz dodatkowo, pacjentów spełniających kryteria włączenia do obu badań

3.9.2 Badania obserwacyjne z grupą kontrolną

Tabela 111. Charakterystyka (critical appraisal) badania Bork 2001.

Bork 2001 (Bork 2001, Bork 2003)							
Rodzaj badania	retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną			Okres obserwacji	do 20 lat; do badania włączano chorych leczonych od 1970 do 1999 (w publikacji Bork 2003 od 1973 do 2001)		
Skala NOS	(D ••; Z•; E•)			Klasyfikacja AOTM	IIID		
Liczba ośrodków	1 (Niemcy)			Sponsor	bd.		
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono opisu sposobu doboru wielkości próby; przyjęto poziom istotności statystycznej < 0,05						
Interwencja oraz komparatory	<p>W badaniu obecne 2 grupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> C1-INH: C1-INH (Beriner) w dawce 500 U; jeśli po 30 do 60 minutach od podania leku obrzęk nie ustąpił lub nasilił się podawano dodatkową dawkę 500 U C1-INH (lub 1000 U w przypadku ataków, które nastąpiły po konieczności stosowania dodatkowej dawki 500 U w trzech kolejnych atakach) grupa kontrolna: brak leczenia C1-INH <p>Dodatkowe leczenie: nie podano informacji</p>						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano kryteriów selekcji, ale w badaniu oceniano skuteczność terapii C1-INH u chorych z HAE z nagłą obturacją dróg oddechowych <ul style="list-style-type: none"> w dodatkowej publikacji Bork 2003: kryteria włączenia obejmowały wystąpienie obrzęku krtani spowodowanego HAE potwierdzonego wywiadem, badaniem klinicznym i laboratoryjnym (obejmując ocenę stężenia C1-INH i białka C4 oraz aktywności C1-INH) 						
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano <ul style="list-style-type: none"> w dodatkowej publikacji Bork 2003 z analizy wykluczono jednego chorego z liczbą epizodów obrzęku krtani większą niż 200, ponieważ tak znaczna liczba epizodów nie była wcześniej przedstawiana w literaturze medycznej 						
Charakterystyka populacji	N	Liczba obrzęków krtani	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wieku (zakres) [lata]	Typ HAE		Średnie stężenie białka C1-INH w osoczu (SD) [g/l]
C1-INH	18	193	8 (44%)	46,3 (20-85)	I:	18 (100%)	0,07 (0,02)
Grupa kontrolna	24	172	24 (38%)	50,1 (22-83)	I: II:	22 (92%) 2 (8%)	0,08 (0,03)
Wyjściowe różnice między grupami	w badaniu nie podano danych na temat oceny statystycznej różnic wyjściowych charakterystykach demograficznych i klinicznych między analizowanymi grupami						
Przeptyw chorych	pomiędzy 1970 a 1999 włączono 95 pacjentów; analizie poddano 42 pacjentów z ≥ 1 atakiem obrzęku krtani (w publikacji Bork 2003 uwzględniono 61 pacjentów z lat 1973-2001)						

Bork 2001 (Bork 2001, Bork 2003)

<p>Skuteczność kliniczna</p>	<ul style="list-style-type: none"> • we wszystkich przypadkach po podaniu C1-INH uzyskiwano kontrolę objawów obrzęku krtani • trudności w oddychaniu i lęk przed uduszeniem – objawy ustępujące jako pierwsze po zastosowaniu leczenia C1-INH • zaburzenia połykania, uczucie ciała obcego w gardle oraz zmiany głosu – objawy utrzymujące się dłużej • średni czas między podaniem C1-INH a rozpoczęciem ustępowania objawów: 42,2 (SD: 19,9) minut • średni czas trwania obrzęku krtani, C1-INH vs brak takiego leczenia: 15,3 (SD: 9,3) vs 100,8 (SD: 26,2) godzin, $p < 0,001$ • czas trwania obrzęków krtani u 8 chorych z wdrożonym leczeniem C1-INH był istotnie krótszy niż czas obrzęków nie leczonych u tych samych 8 pacjentów: 14,5 (SD: 9,7) vs 95,4 (SD: 32,1) godzin, $p = 0,01$ • 2 chorych otrzymało C1-INH profilaktycznie przed zabiegiem stomatologicznymi, a 1 przed operacją w obrębie jamy brzusznej; u żadnego z pacjentów nie odnotowano obrzęku po zabiegu • u 12 chorych w trakcie 48 obrzęków krtani stosowano pojedynczą dawkę 500 U C1-INH • u 8 chorych konieczne było podanie drugiej dawki C1-INH w trakcie 21 ataków obrzęku krtani • 2 chorych, u których wystąpił 124 ataki obrzęku krtani, rozpoczęło terapię dawką 1000 U C1-INH • 4/18 (22%) pacjentów otrzymywało dawkę 500 lub 1000 U C1-INH • żaden z chorych nie wymagał większej dawki niż 1000 U C1-INH <p><i>Bork 2003:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas trwania ataków obrzęku krtani był znamienne krótszy podczas stosowania C1-INH w porównaniu do braku takiego leczenia: 15,0 vs 103 godzin • czas do początku ustępowania objawów HAE u 24 chorych z 207 przypadkami obrzęku wynosił 30-60 minut po podaniu C1-INH • u jednego chorego poprawę obserwowano dopiero po 4 godzinach od podania leku
<p>Bezpieczeństwo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nie zaobserwowano żadnych objawów klinicznych działań niepożądanych podczas stosowania koncentratu C1-INH
<p>Uwagi</p>	<ul style="list-style-type: none"> • w badaniu nie zastosowano kontroli placebo w ramach próby z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, ponieważ niedrożność dróg oddechowych jest czynnikiem zagrażającym życiu, więc byłoby to nieetyczne • w grupie 18 pacjentów leczonych C1-INH znajdowało się 8 chorych, u których wystąpiło 296 obrzęków krtani, w tym 144 było leczonych a 152 nieleczonych C1-INH i (ze względu na brak diagnozy niedoboru C1-INH w momencie ataku lub niedostępność preparatu na rynku), co umożliwiło porównanie czasu utrzymywania się ataków HAE leczonych i nieleczonych u tych samych pacjentów • dodatkowa publikacja <i>Bork 2003</i> przedstawia informacje na temat 61 pacjentów leczonych w danym ośrodku badawczym w latach 1973-2001 (obejmuje chorych z publikacji głównej)

3.9.3 Badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej

Tabela 112. Charakterystyka (critical appraisal) badania Bork 1992.

Bork 1992					
Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia			Okres obserwacji	okres obserwacji wynosił 9-14,5 miesiąca okres długoterminowej terapii C1-INH wynosił 4,5-14,5 miesiąca
Skala NICE	4/8			Klasyfikacja AOTM	IVA
Liczba ośrodków	bd.			Sponsor	bd.
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	nie przeprowadzono formalnej analizy statystycznej; wyniki przedstawiano w sposób opisowy				
Interwencja oraz komparatory	Chorzy otrzymywali pasteryzowany koncentrat C1-INH w ramach 2 prospektywnych badań klinicznych: Badanie 1.: C1-INH, w pojedynczej dawce 500-1000 U (9 chorych) Badanie 2.: C1-INH, w dawce 500-1000 U, co tydzień w ramach terapii długoterminowej (4 chorych) Mediana skumulowanej dawki C1-INH wynosiła 2000 U (zakres: 500-86000 U) Leczenie dodatkowe: nie sprecyzowano				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano kryteriów selekcji chorych; wiadomo, że w badaniu uczestniczyli pełnoletni pacjenci z HAE lub AAE, z prawidłową aktywnością enzymów wątrobowych (ALT, AST, GGT), bez przewlekłych chorych wątroby w wywiadzie; w okresie 6 miesięcy przed włączeniem chorzy nie mieli przetaczanej krwi lub nie otrzymywali preparatów uzyskiwanych z osocza; przed infuzją C1-INH u żadnego chorego nie odnotowano obecności antygenu wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz przeciwciał anti-HBs i anti-HBc 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono 				
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Wiek [lata]	Masa ciała [kg]	Jednostka chorobowa, n (%)
Badanie 1.	9	2 (22%)	zakres: 17-66	zakres: 50-80	HAE: 9 (100%) AAE: 0 (0%)
Badanie 2.	4	3 (75%)	zakres: 34-54	zakres: 70-92,5	HAE: 3 (75%) AAE: 1 (25%)
Łącznie	13	5 (38%)	zakres: 17-66	zakres: 55-92,5	HAE: 12 (92%) AAE: 1 (8%)
Przebieg chorych	nie sprecyzowano				
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> nie przeprowadzono oceny skuteczności klinicznej 				

Bork 1992

Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> u żadnego z pacjentów (n = 9) w trakcie okresu obserwacji nie odnotowano przeciwciał anty-HBc i anty-HBs; z oceny wykluczono 4 chorych: 1 otrzymał szczepionkę przeciwko HBV, 3 utracono z obserwacji u żadnego z pacjentów (n = 13) nie odnotowano zakażeń innych niż HAV i HBV u żadnego z pacjentów (n = 12) nie odnotowano zakażenia HIV-1;
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> w publikacji <i>Bork 1992</i> przedstawiono dane dotyczące 13 chorych włączonych do 2 prospektywnych badań klinicznych (4 otrzymywało terapię długoterminową a 9 pojedynczą infuzję C1-INH); w niniejszym raporcie dane z tych badań opisano jako jedną próbę <i>Bork 1992</i>

Tabela 113. Charakterystyka (critical appraisal) badania Bygum 2009.

Bygum 2009

Rodzaj badania	prospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia	Okres obserwacji	27 do 72 miesięcy leczenia w domu; od września 2002 do czerwca 2006				
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTM	IVA				
Liczba ośrodków	1 (Dania)	Sponsor	CSL Behring				
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono opisu sposobu doboru wielkości próby; przyjęto poziom istotności statystycznej < 0,05						
Interwencja oraz komparatory	<p>C1-INH: koncentrat C1-INH (Berinert P, CSL Behring) stosowany samodzielnie przez chorych w domu, po uprzednim instruktażu przez 2 pielęgniarki pod nadzorem lekarza</p> <p>Lek podawano w przypadku wystąpienia obrzęku twarzy, ust, gardła/krtani/górných dróg oddechowych (potencjalnie również dróg oddechowych), bolesnego ataku w obrębie jamy brzusznej lub progresji obrzęku kończyn.</p> <p>Leczenie dodatkowe: 2 pacjentów kontynuowało leczenie profilaktyczne, które po 3 miesiącach przerwano z uwagi na brak skuteczności bądź działania niepożądane</p>						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ataki HAE wymagające podania C1-INH częściej niż raz w miesiącu w szpitalnym oddziale ratunkowym niepowodzenie terapii profilaktycznej przy użyciu kwasu traneksamowego lub danazolu lub przeciwwskazanie do ich stosowania 						
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> do badania nie włączano dzieci 						
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wieku (zakres) [lata]	Typ HAE	Średnia wieku w momencie pierwszego wystąpienia objawów choroby [lata]	Liczba ataków HAE/rok	Mediana czasu trwania obrzęku [dni]
Populacja ogółem	7	3	32,4	bd.	4,4	zakres:	3

Bygum 2009

	(42,9%)	(19-41)	5-60
Przebieg chorych	spośród 67 chorych 9 wstępnie spełniało kryteria włączenia – 7 pacjentów wyraziło zgodę na uczestnictwo w programie terapeutycznym		
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> po wdrożeniu terapii domowej C1-INH stwierdzono poprawę jakości życia pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> średni DLQI przed i po terapii domowej: 12,6 (SD: 4,65) vs 2,7 (1,38), $p < 0,001$, zmiana klinicznie istotna (poprawa) średnia punktacja SF-36 uległa zwiększeniu, w każdej z 8 domen zwiększyła się znacznie od 14% do 96% (dla domen sprawności fizycznej $p = 0,0001$, dla domen sprawności psychologicznej $p = 0,0033$) 		
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> nie odnotowano żadnych działań niepożądanych bezpośrednio związanych ze stosowanym leczeniem u 2 chorych konieczna była zewnętrzna interwencja medyczna: u jednego z powodu trudności w wykonaniu zastrzyku (bez konieczności przyjęcia do szpitala), u drugiego z powodu niepowodzenia leczenia, co skutkowało przyjęciem do szpitala (gdzie zdiagnozowano infekcję gardła i gorączkę oraz podano antybiotyki) 		
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> u 5 pacjentów leczenie profilaktyczne zakończono ≥ 3 miesiące przed włączeniem do badania; 2 pacjentów kontynuowało leczenie profilaktyczne, które po 3 miesiącach przerwano z uwagi na brak skuteczności bądź działania niepożądane dwóch pacjentów odmówiło udziału w badaniu ze względu na konieczność samodzielnego podawania zastrzyków 		

Tabela 114. Charakterystyka (critical appraisal) badania Czaller 2010.

Czaller 2010			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia	Okres obserwacji	chore włączano w okresie 1979-2009
Skala NICE	2/8	Klasyfikacja AOTM	IVB
Liczba ośrodków	1 (Węgry)	Sponsor	brak sponsora
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono opisu sposobu doboru wielkości próby; przyjęto poziom istotności statystycznej $< 0,05$		
Interwencja oraz komparatory	<p>C1-INH: koncentrat C1-INH (Beriner P), w dawce 500 IU, stosowany w leczeniu ataków HAE lub w ramach krótkoterminowej terapii profilaktycznej bezpośrednio przed porodem</p> <p>C1-INH stosowano również u 2 pacjentek w ramach długoterminowej terapii profilaktycznej (500 U co tydzień) w trakcie pierwszego trymestru ciąży z powodu ostrych ataków obrzęku, nawracających co 2 dni po przerwaniu stosowania danazolu (interwencja nieuwzględniona w niniejszym raporcie)</p> <p>Leczenie dodatkowe: 7 pacjentek stosowało danazol w trakcie pierwszych tygodni ciąży; nie stosowano leków antyfibrynolitycznych w trakcie ciąży i w okresie poporodowym</p>		

Czaller 2010

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> HAE kobiety włączone do narodowego rejestru chorych na wrodzony obrzęk naczynioruchowy, które zaszły w ciążę 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano 			
Charakterystyka populacji	N	Liczba kobiet (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba chorych leczonych C1-INH z powodu ataków obrzęku lub profilaktycznie w trakcie ciąży
Populacja ogółem	41	41 (100%)	25 (18-42)	13 (32%)
Przeptyw chorych	z bazy węgierskiego rejestru HAE zawierającego informacje na temat 72 kobiet do badania włączono 41 kobiet, które ≥ 1 zaszły w ciążę			
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> ogółem u 13/41 (32%) pacjentek zastosowano 91 fiolek C1-INH w trakcie 118 ciąż w celu w celu złagodzenia ataków obrzęku C1-INH zastosowano u 9/41 pacjentek (22%) podczas 12 nieprzerwanych ciąż we wszystkich rodzajach ataków objawy ustąpiły 15-60 minut po podaniu leku nie stwierdzono pogorszenia lub nawrotu ataków HAE w ciągu 72 godzin od jego rozpoczęcia 			
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> nie odnotowano żadnych działań niepożądanych nie odnotowano przypadku przeniesienia wirusa HBV, HCV, lub HIV zarówno u chorych kobiet, jaki i ich dzieci 			
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> objawy HAE uległy pogorszeniu w 48% ciąż, w 33% złagodzeniu, a u 19% kobiet ciąża nie miała wpływu na objawy najczęstszym miejscem lokalizacji ataków obrzęku w czasie ciąży była jama brzuszna (56%) 			

Tabela 115. Charakterystyka (critical appraisal) badania Farkas 2002.

Farkas 2002

Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia	Okres obserwacji	chorych włączano w okresie 1987-2000 okres obserwacji wynosił 1-19 lat
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTM	IVB
Liczba ośrodków	1 (Węgry)	Sponsor	bd.
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	nie przeprowadzono formalnej analizy statystycznej; wyniki przedstawiano w sposób opisowy		
Interwencja oraz kompa-	C1-INH: pasteryzowany koncentrat C1-INH (Berinert P, Pharma GmbH), w dawce 500 lub		

Farkas 2002

ratory	1000 U w celu leczenia ostrych ataków HAE; w razie konieczności dopuszczano podanie drugiej dawki leku w trakcie pojedynczego ataku HAE Chorzy otrzymywali również terapię profilaktyczną danazolem lub kwasem traneksamowym (komparatory nieuwzględnione w niniejszym raporcie) Wszyscy chorzy z obrzękami krtani lub ostrymi obrzękami jamy brzusznej byli hospitalizowani Leczenie dodatkowe: nie sprecyzowano					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> dzieci z potwierdzonym HAE włączone do bazy danych jednego ośrodka na Węgrzech w latach 1987-2000 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano 					
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku pierwszego wystąpienia objawów HAE (zakres) [lata]	Typ HAE, n (%)	Status choroby w momencie potwierdzenia HAE, n (%)	
Populacja ogółem	26	11 (42%)	5,9 (2,5-12)	I: 21 (81%) II: 5 (19%)	objawowa: 20 (77%) nieobjawowa: 6 (23%)	
Przeływ chorych	w latach 1987-2000 w bazie danych ośrodka znajdowało się 90 chorych z HAE, w tym 26 (29%) dzieci					
Skuteczność kliniczna	<u>Chorzy otrzymujący C1-INH (N = 9):</u> <ul style="list-style-type: none"> czas do początku ustępowania objawów HAE po podaniu C1-INH wynosił 30-60 minut czas do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów HAE wynosił 24-48 godzin u 2 (22%) chorych konieczne było podanie drugiej dawki C1-INH w trakcie pojedynczego ataku HAE (u 1 wystąpił obrzęk krtani i rozległy obrzęk twarzy, u 1 ostry obrzęk jamy brzusznej) 					
Bezpieczeństwo	<u>Chorzy otrzymujący C1-INH (N = 9):</u> <ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono szczegółów dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania C1-INH 					
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> w niniejszym raporcie włączono drugą próbę kliniczną oceniającą dzieci z HAE leczone w tym samym ośrodku: <i>Farkas 2013</i>; w próbie tej przedstawiono bardziej aktualne dane dla większej liczebnie populacji chorych (włączono 50 dzieci z HAE) niż w badaniu <i>Farkas 2002</i> 					

Tabela 116. Charakterystyka (critical appraisal) badania Farkas 2007.

Farkas 2007

Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej (patrz uwagi)	Okres obserwacji	mediana 13,6 (zakres: 7,35-20,15) lat; chorzy leczeni od 1996 roku
Skala NICE	3/8	Klasyfikacja AOTM	IVB

Farkas 2007

Liczba ośrodków	1 (Węgry)			Sponsor	bd.		
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono opisu sposobu doboru wielkości próby; przyjęto poziom istotności statystycznej < 0,05						
Interwencja oraz komparatory	<p>C1-INH: koncentrat C1-INH (Berinert P, ZLB Behring), w wyjściowej dawce 500 U, podawany w domu chorego przez specjalistę; w razie konieczności stosowano drugą dawkę leku (wówczas rozważano hospitalizację chorego).</p> <p>Lek podawano w przypadku obrzęku gardła i krtani, ciężkiego ataku w obrębie jamy brzusznej, w przypadku obrzęków podskórnych lek podawano gdy oprócz obrzęku twarzy i szyi występowały dodatkowe objawy (np. ból i zaburzenia krążenia w kończynach, duszności związane z obrzękiem tułowia, ból lub problemy z oddawaniem moczu związane z obrzękiem narządów płciowych).</p> <p>Leczenie dodatkowe: nie sprecyzowano</p>						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> HAE 						
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano 						
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (IQR) [lata]	Typ HAE	Mediana wieku w momencie wystąpienia diagnozy (IQR) [lata]	Mediana czasu występowania pierwszych objawów (IQR) [lata]	Okres obserwacji
C1-INH	61	24 (39,3%)	33 (20-47)	I: 55 (90,2%) II: 6 (9,8%)	17 (8-25,5)	9 (5-16)	13,6 (7,35-20,15)
bez C1-INH	51	24 (47,1%)	33 (20-47)	I: 46 (90,2%) II: 5 (9,8%)	27 (11-42)	12 (7-18,5)	5,9 (3,9-8,2)
Przeływ chorych	do badania włączono 61 pacjentów leczonych C1-INH						
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> koncentrat C1-INH zastosowany w 468 atakach HAE (u 22 dzieci i 39 dorosłych), 20% (94/468) ataków wystąpiło u dzieci terapia dla ataków zlokalizowanych podskórnie była częstsza w przypadku dzieci niż dorosłych: 29,8% vs 17,9%, p = 0,0105 średnia liczba fiolek stosowanych w trakcie ataku obrzęku: 8 średnia dawka roczna: 1,3 fiołki w 9 atakach HAE (5 dzieci i 4 dorośli) konieczne było zastosowanie dodatkowej dawki 500 U C1-INH złagodzenie objawów obserwowano w ciągu 15-60 minut od podania leku po podaniu leku nie odnotowano pogorszenia objawów ani ich ponownego wystąpienia w ciągu 72 godzin 						
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> nie stwierdzono działań niepożądanych związanych z leczeniem, zakażeń wirusowych oraz reakcji przeciwciał przeciwko oczyszczoneму białku 						

Farkas 2007

Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> w badaniu wyróżniono grupę chorych, którzy nie otrzymali terapii, jednak nie przedstawiono żadnych wyników porównawczych z chorymi leczonymi C1-INH
--------------	---

Tabela 117. Charakterystyka (critical appraisal) badania Farkas 2013.
Farkas 2013

Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia		Okres obserwacji	chorych włączano w okresie 1992-2010 mediana okresu obserwacji 7 lat (zakres: 1-16; IQR: 4-11 lat)		
Skala NICE	5/8		Klasyfikacja AOTM	IVB		
Liczba ośrodków	1 (Węgry)		Sponsor	grant OTKA-NKTH 100886		
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	nie przeprowadzono formalnej analizy statystycznej; wyniki przedstawiano w sposób opisowy; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$ dla analiz w podgrupach chorych leczonych i nieleczonych C1-INH					
Interwencja oraz komparatory	<p>C1-INH: koncentrat C1-INH (Berinert, CSL Behring), dożylnie, najczęściej w dawce 500 U (do 2010 roku; później w dawce 20 mg/kg mc.) podawany przez specjalistę w domu lub w klinice, w celu leczenia jakiegokolwiek obrzęków (wskazaniem do stosowania były wszystkie ataki obrzęku górnych dróg oddechowych, obrzęku jamy brzusznej o nasileniu umiarkowanym do ostrego, a także obrzęku twarzy, warg, szyi, tułowia lub narządów płciowych oraz ostre obrzęki kończyn)</p> <p>Leczenie dodatkowe: nie sprecyzowano</p>					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> dzieci w wieku < 18 lat, z potwierdzonym HAE typu I lub II obecność charakterystycznych objawów choroby HAE w wywiadzie rodzinnym chorzy zdiagnozowani w jednym ośrodku na Węgrzech w latach 1992-2010 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono 					
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku w momencie diagnozy HAE (zakres) [lata]	Typ HAE, n (%)		Liczba ataków HAE/rok
chorzy leczeni C1-INH	27	13 (48,1%)	6 (4-11)	I	24 (88,9%)	2,23 (0,8-6,2)
				II	3 (11,1%)	
chorzy nieleczeni C1-INH	23	10 (43,5%)	9 (4-14)	I	21 (91,3%)	0,25 (0-6)
				II	2 (8,7%)	

Farkas 2013

Przebieg chorych	<p>włączono 50 chorych, w tym u 27 (54%) otrzymało C1-INH; pozostałych 23 (43%) chorych nie otrzymało leczenia (w tym u 8 [16%] nie odnotowano żadnego przypadku obrzęku w trakcie okresu obserwacji)</p>
Skuteczność kliniczna	<p><u>Chorzy otrzymujący C1-INH (N = 27; liczba ataków obrzęku 152):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do początku ustępowania objawów obrzęku (liczba przyp.): <ul style="list-style-type: none"> ○ tkanki łącznej: < 15 minut (0); 15-30 minut (48); 30-60 minut (7); > 60 minut (2) ○ układu pokarmowego: < 15 minut (11); 15-30 minut (24); 30-60 minut (9); > 60 minut (5) ○ górnych dróg oddechowych: < 15 minut (21); 15-30 minut (22); 30-60 minut (0); > 60 minut (3) • czas do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku (liczba przyp.): <ul style="list-style-type: none"> ○ tkanki łącznej: < 12 godz.: (0); 12-24 godz.: (31); 24-48 godz.: (26) ○ układu pokarmowego: < 12 godz. (10); 12-24 godz. (30); 24-48 godz. (9) ○ górnego układu oddechowego: < 12 godz. (46) • najszybciej odpowiedź na leczenie obserwowano u chorych z obrzękiem górnych dróg oddechowych (we wszystkich przypadkach czas do całkowitego ustąpienia objawów wyniósł < 12 godzin) • u żadnego chorego nie odnotowano progresji objawów choroby ani nawrotu obrzęku w trakcie następných 48 godzin • liczba fiolek leku wykorzystana w trakcie okresu obserwacji (N = 50): zakres: 1-26 • mediana liczby fiolek leku wykorzystanych w trakcie okresu obserwacji/rok (N = 50): 0,1 (IQR: 0,0-0,4) • mediana liczby wykorzystanych fiolek leku/pacjenta (N = 50): 3 (IQR: 2,00-7,25) • u 3 chorych zastosowano > 15 fiolek leku, ale dawka konieczna do uzyskania kontroli objawów obrzęku nie przekroczyła u nich 500 U • u 4 chorych konieczne było zastosowanie drugiej fiołki C1-INH; u żadnego pacjenta nie odnotowano ani progresji ani poprawy po pierwszej administracji leku • u chorych nie odnotowano przeciwciał anti-C1-INH <p><u>Chorzy otrzymujący C1-INH (N = 27):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nie odnotowano żadnych AEs prawdopodobnie związanych z leczeniem • nie odnotowano żadnego przypadku przeniesienia wirusa HIV, HBV, HCV i parwowirusa B19 • u chorych leczonych C1-INH nie odnotowano istotnych statystycznie różnic poziomu przeciwciał przeciwko C1-INH w porównaniu z chorymi, którzy nie otrzymali tego leku
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • 72% chorych było leczonych C1-INH w klinice, pozostałym 28% administrowano lek w domu
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • chorych obserwowano nie dłużej niż do momentu ukończenia 18 roku życia • w niniejszym raporcie przedstawiono dane jedynie podgrupy chorych leczonych C1-INH w trakcie ataku obrzęku

Tabela 118. Charakterystyka (critical appraisal) badania Kreuz 2012.

Kreuz 2012			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwa-	Okres obserwacji	mediana okresu terapii

Kreuz 2012

Skala NICE	cyjne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia		Klasyfikacja AOTM	ataków obrzęku w domu: 3,0 lata (zakres: 1,1-6,7)			
Liczba ośrodków	4/8		Sponsor	IVA granty CSL Behring (Hattersheim, Germany)			
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	nie przeprowadzono formalnej analizy statystycznej; wyniki przedstawiano w sposób opisowy przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$						
Interwencja oraz komparatory	<p>C1-INH: koncentrat C1-INH (Berinert P, CSL Behring), dożylnie, w zalecanej dawce 500 U lub 1000 U (w zależności od mc. i wywiadu klinicznego), stosowany samodzielnie przez chorych lub ich rodziców w domu (po uprzednim prawidłowym podaniu leku w ośrodku pod nadzorem specjalisty), w celu leczenia ostrych ataków obrzęku; w przypadku obrzęku krtani możliwe było zastosowanie drugiej dawki leku, po uprzedniej konsultacji lekarskiej</p> <p>Wyróżniono dwa schematy samodzielnego podawania leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w momencie wystąpienia obrzęku lub innych typowych objawów ostrego ataku, po wcześniejszej konsultacji lekarskiej (terapia ON) • w momencie wystąpienia wczesnych objawów ataku (takich jak ból, nudności, typowe podrażnienie skóry, kruczenie, z ang. <i>croakiness</i>), przed wystąpieniem obrzęku (terapia IRT) <p>Wszyscy chorzy (lub ich rodzice) byli instruowani w celu prawidłowego stosowania C1-INH, a także przechowywania leku i kontroli działań niepożądanych związanych z leczeniem; szkolenie obejmowało również rozpoznanie wczesnych objawów ataku obrzęku krtani i szybkie podanie leku w takiej sytuacji</p> <p>Leczenie dodatkowe: nie sprecyzowano</p>						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • dzieci z potwierdzonym niedoborem C1-INH, z > 1 ostrym atakiem obrzęku/miesiąc, którzy byli wcześniej leczeni C1-INH pod nadzorem lekarza • gotowość do nauczenia się i wykonywania infuzji leku samodzielnie w domu • odpowiedni dostęp żylny • umiejętność rozpoznania wczesnych objawów rozwijającego się ataku lub obrzęku w przypadku postępującego ataku • gotowość do konsultacji z badaczami przed samodzielną iniekcją leku w domu • prawidłowe przechowywanie leku, zapewniające jego dostępność • chorych włączano po uprzedniej iniekcji leku wykonanej przez nich (lub ich rodziców) w ośrodku pod kontrolną badacza 						
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono 						
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Typ HAE, n (%)		Schemat stosowania C1-INH w terapii w domu, n (%)	
Populacja ogółem	20	bd.	14,0 (7,0-17,7)	I	16 (80,0%)	ON	15 (75,0%)
				II	4 (20,0%)	IRT	5 (25,0%)

Kreuz 2012
Przebieg chorych

spośród 558 chorych z HAE leczonych w ośrodku prowadzącym badanie zidentyfikowano 113 dzieci; 27 (23,9%) dzieci otrzymywało C1-INH w ramach terapii domowej, spośród nich do badania włączono 20 (74,1%) chorych

Przedstawiono wyniki dla terapii w domu w porównaniu z terapią prowadzoną przez lekarza

Populacja ogółem (N = 20):

- mediana liczby iniekcji leku (odzwierciedlająca liczbę ataków obrzęku) [liczba iniekcji/mies.]: 0,83 vs 0,37, średnia (SD): 2,7 (4,27) vs 1,6 (2,45), $p = 0,003$
- mediana liczby obrzęków krtani (zakres) [liczba przyp./rok]: 0 (0-4) vs 0 (0-12), średnia (SD): 0,25 (0,91) vs 0,70 (2,70), $p = 0,500$
- chorzy z obrzękiem krtani: 2 vs 2; liczba przypadków/rok: 4 vs 12
- średni czas hospitalizacji (SD) [liczba dni/rok]: 0,11 (0,46) vs 3,8 (12,15), mediana (zakres): 0 (0-2) vs 0 (0-55) ($p = 0,008$ dla porównania średnich)
- mediana czasu od wystąpienia wczesnych objawów ataku lub objawów obrzęku do rozpoczęcia leczenia [min.]: 15 vs 67,5, IS
- mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów [min.]: 40 vs 60; IS
- wszystkie ataki obrzęków (w tym zagrażające życiu obrzęki krtani) były skutecznie leczone C1-INH podawanym w ramach terapii w domu; chorzy raportowali szybkie ustąpienie objawów

Skuteczność kliniczna

Podgrupa chorych stosujących C1-INH w schemacie ON (N = 15):

- mediana liczby iniekcji leku (odzwierciedlająca liczbę ataków obrzęku) [liczba iniekcji/mies.]: 0,33 (0,08-1,4) vs 0,17 (0-3), średnia (SD): 0,55 (0,47) vs 0,48 (0,73), $p = 0,084$
- mediana liczby obrzęków krtani (zakres) [liczba przyp./rok]: 0 (0-4) vs 0 (0-12), $p = 1,000$
- chorzy z obrzękiem krtani: 1 vs 1
- średni czas hospitalizacji (SD) [liczba dni/rok]: 0,14 (0,53) vs 0,80 (1,08), mediana (zakres): 0 (0-2) vs 0 (0-3), $p = 0,063$
- mediana czasu od wystąpienia wczesnych objawów ataku lub objawów obrzęku do rozpoczęcia leczenia [min.]: 15 vs 75; IS
- mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów [min.]: 30 vs 53; IS

Podgrupa chorych stosujących C1-INH w schemacie IRT (N = 5):

- mediana liczby iniekcji leku (odzwierciedlająca liczbę ataków obrzęku) [liczba iniekcji/mies.]: 10 (5-15) vs 4 (2-10), średnia (SD): 9,2 (3,98) vs 4,8 (3,04), $p = 0,063$
- mediana liczby obrzęków krtani (zakres) [liczba przyp./rok]: 0 (0-1) vs 0 (0-2), średnia (SD): 0,20 (0,45) vs 0,40 (0,89), $p = 1,000$
- chorzy z obrzękiem krtani: 1 vs 1
- średni czas hospitalizacji (SD) [liczba dni/rok]: 0 (0) vs 12,6 (23,8), mediana (zakres): 0 (0-0) vs 3 (0-55), $p = 0,250$
- mediana czasu od wystąpienia wczesnych objawów ataku lub objawów obrzęku do rozpoczęcia leczenia [min.]: 15 vs 60; IS
- mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów [min.]: 40 vs 120; IS

Populacja ogółem (N = 20):

Bezpieczeństwo

- stosowanie C1-INH w ramach terapii w domu odznaczało się dobrym profilem bezpieczeństwa i tolerancji, podobnie jak terapia tym lekiem pod nadzorem lekarza
- nie odnotowano żadnych działań niepożądanych, w tym reakcji w miejscu iniekcji leku
- nie odnotowano żadnego przypadku przeniesienia wirusa HIV, HAV, HBV, HCV i HGV

Kreuz 2012

Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • celem badania była ocena efektywności klinicznej C1-INH podawanego w ramach terapii w domu u dzieci z HAE; wyniki porównywano retrospektywnie z danymi pochodzącymi od tych samych pacjentów, dotyczącymi wcześniejszej terapii C1-INH prowadzonej pod nadzorem lekarza • schemat podawania C1-INH w ramach terapii w domu (ON lub IRT) wybierano w oparciu o dotychczasowy przebieg HAE i indywidualne zapotrzebowanie pacjenta na lek; u chorych stosujących schemat IRT często obserwowano ostre ataki obrzęku ($\geq 1 \times$ tydz.), podczas gdy u pacjentów stosujących schemat ON częstość występowania ataków ogółem była niska ($\leq 3 \times$ mies.)
--------------	---

Tabela 119. Charakterystyka (critical appraisal) badania Martinez-Saguer 2010.

Martinez-Saguer 2010

Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia	Okres obserwacji	brak danych; chore włączano między marcem 1995 a sierpniem 2007 roku
Skala NICE	4/8	Klasyfikacja AOTM	IVA
Liczba ośrodków	1 (Niemcy)	Sponsor	częściowo granty CSL Behring GmbH (Hattersheim, Germany)
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	nie przeprowadzono formalnej analizy statystycznej; wyniki przedstawiano w sposób opisowy		
Interwencja oraz komparatory	<p>C1-INH: koncentrat C1-INH (Berinert P, CSL Behring GmbH) w dawce 500 U lub 1000 U w zależności od wywiadu klinicznego, w celu leczenia ostrych ataków HAE;</p> <p>W zależności od indywidualnego zapotrzebowania i przebiegu HAE wyróżniono dwa schematy podawania leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w klinice lub samodzielnie w domu – w momencie wystąpienia obrzęku lub innych typowych objawów ataku, po uprzedniej konsultacji lekarskiej (terapia ON) • samodzielnie w domu – w momencie zaobserwowana wczesnych objawów ataku (terapia IRT) <p>Na podstawie oceny lekarza ginekologa możliwe było zastosowanie C1-INH (najczęściej w dawce 1000 U) na godzinę przed porodem w celu uniknięcia wystąpienia ataku obrzęku (krótkoterminowa terapia profilaktyczna)</p> <p>Leczenie dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dozwolone: znieczulenie zewnątrzoponowe bezpośrednio przed porodem • zabronione: terapia danazolem w okresie ciąży 		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • kobiety z HAE typu I, w ciąży w okresie między marcem 1995 a sierpniem 2007 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono 		

Martinez-Saguer 2010

Charakterystyka populacji	N	Mediana wieku w momencie ciąży (zakres) [lata]	Mediana BMI przed ciążą (zakres) [kg/m ²]	Liczba ciąż, n (%)	Średnia (SD) liczba ataków HAE/9 mies.
Populacja ogółem	22	29,5 (20-38)	28,2 (16,9-37,9)	1 11 (50,0%) 2 9 (40,9%) 3 2 (9,1%)	przed ciążą: 9,4 (10,51) (zakres: 0-36); N = 34* w trakcie ciąży: 44,0 (37,98) (zakres: 0-135); N = 35* karmienie piersią: 25,4 (29,22) (zakres: 0-98); N = 26* po karmieniu piersią: 18,6 (23,10) (zakres: 0-90); N = 32*
Przeływ chorych	u 22 pacjentek z HAE przeanalizowano przebieg 35 ciąż				
Skuteczność kliniczna	Chore otrzymujące C1-INH (N = 22): <ul style="list-style-type: none"> • C1-INH w celu leczenia ataków obrzęku zastosowano przed, w trakcie lub po zakończeniu 29 ciąż (nie przedstawiono liczby pacjentek otrzymujących lek) • obrzęki krtani odnotowano przed lub w trakcie 5 ciąż • we wszystkich atakach obrzęku (w tym obrzęku krtani) po podaniu C1-INH uzyskano ustąpienie objawów (nie przedstawiono liczby zdarzeń, ani liczby chorych otrzymujących leczenie) • krótkoterminowa terapia profilaktyczna C1-INH: 22 (100%); u żadnej pacjentki nie odnotowano ataku obrzęku podczas porodu 				
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • przebieg wszystkich ciąż był prawidłowy • nie odnotowano żadnych AEs związanych ze stosowaniem C1-INH zarówno przed, jak i w trakcie ciąży oraz po porodzie • u 2 dzieci wystąpiły SAEs niezwiązane z C1-INH (ciężka asfiksja n = 1, dysplazja lewego biodra z przesunięciem pierwszego kręgu n = 1) • nie odnotowano zakażeń HAV, HBV, HCV, HGV lub HIV zarówno u pacjentek, jak u dzieci • nie odnotowano przypadków aborcji 				
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania ataków obrzęku podczas ciąży w porównaniu do okresu przed zajściem w ciążę: zwiększenie: 29/35 (83%), zmniejszenie: 4/35 (11%), brak zmian: 1/35 (3%), brak danych 1/35 (3%) 				

* przedstawione dane dotyczą liczby analizowanych ciąż.

Tabela 120. Charakterystyka (critical appraisal) badania *Obtułowicz 2005*.

Obtułowicz 2005 (Obtułowicz 2000, Obtułowicz 2005)			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwa-	Okres obserwacji	bd.

Obtułowicz 2005 (Obtułowicz 2000, Obtułowicz 2005)

	cyjne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia					
Skala NICE	4/8	Klasyfikacja AOTM			IVB	
Liczba ośrodków	1 (Polska)	Sponsor			bd.	
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	nie przeprowadzono formalnej analizy statystycznej; wyniki przedstawiano w sposób opisowy					
Interwencja oraz komparatory	<p>C1-INH: koncentrat C1-INH (Berinert P) w dawce 1000 U w celu leczenia ataków obrzęku groźnych dla życia</p> <p>Leczenie dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dozwolone: leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy (Daxaven), adrenalina stosowane w leczeniu ataków o słabym nasileniu • zabronione: nie sprecyzowano 					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z nawracającymi obrzękami podobnymi do HAE w wywiadzie (rozległe, długo rozwijające się i najczęściej ograniczone do jednego regionu ciała obrzęki, bez objawów świądu czy zmian pokrzywkowych) • ataki obrzęku podobne do HAE w wywiadzie rodzinnym • HAE potwierdzony w oparciu o badania laboratoryjne (ocena stężenia i aktywności C1-INH i stężenia białka C4 i aktywności układu dopełniacza testem 50% hemolizy [CH50]) • chorzy leczeni w Zakładzie Alergologii Klinicznej UJ CM 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono 					
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Typ wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, n (%)	Wiek pierwszego wystąpienia ataku HAE [lata]	Status choroby, n (%)
Populacja ogółem	102	40 (39,2%)	40,3 (5-87)	I 97 (95,1%) II 5 (4,9%)	zakres: 7-17	objawowa: 96 (94,1%) bezoobjawowa: 7 (6,9%)
Przebieg chorych	w momencie przeprowadzenia badania w rejestrze znajdowało się 102 chorych, w tym u 12 (11,8%) chorych stosowano C1-INH w trakcie 50 ataków HAE					
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • liczba wlewów C1-INH z powodu obrzęku zagrażającemu życiu: 50 (u 12 chorych) • u 6 chorych C1-INH podawano w trakcie ataków obrzęku krtani (publikacja <i>Obtułowicz 2000</i>) • czas do początku ustępowania objawów 30-60 minut (liczba wlewów): 30 • czas do ustąpienia objawów ≤ 12 godzin (liczba wlewów): 30 					
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • u wszystkich chorych leczenie C1-INH było dobrze tolerowane 					
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • badanie przeprowadzono w oparciu o dane z krakowskiego rejestru HAE, prowadzonego przez Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej <i>Collegium Medicum UJ</i> • w badaniu dane dotyczące skuteczności klinicznej C1-INH przedstawiono dla 50 odno- 					

Obtułowicz 2005 (Obtułowicz 2000, Obtułowicz 2005)

towanych ataków obrzęku zagrażającego życiu

Tabela 121. Charakterystyka (critical appraisal) badania Obtułowicz 2008.

Obtułowicz 2008

Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia		Okres obserwacji	bd.	
Skala NICE	4/8		Klasyfikacja AOTM	IVB	
Liczba ośrodków	1 (Polska)		Sponsor	bd.	
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	nie przeprowadzono formalnej analizy statystycznej; wyniki przedstawiano w sposób opisowy				
Interwencja oraz komparatory	<p>C1-INH: koncentrat C1-INH (Berinert P, CSL Behring) w dawce 500 U lub 1000 U, odpowiednio w celu leczenia ataków obrzęku lub profilaktycznie przed porodem w celu uniknięcia obrzęku</p> <p>Leczenie dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dozwolone: nie sprecyzowano • zabronione: leki anabolizujące (danazol, strazozol) i fibrynolityczne (kwas traneksamowy, Exacyl®) w okresie ciąży 				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • kobiety z potwierdzonym HAE • chorobę potwierdzano w oparciu o wywiad w kierunku charakterystycznych objawów obrzęków zewnętrznych i wewnętrznych (dotyczących krtani, gardła lub jamy brzusznej) opornych na leczenie lekami antyhistaminowymi i glikokortykosteroidami oraz badaniami laboratoryjnymi (stężenie inhibitora C1, C4 w surowicy, aktywność inhibitora C1) • ≥ 1 ciąża w wywiadzie • chore pozostające w stałym leczeniu w Zakładzie Alergologii Klinicznej UJ CM 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono 				
Charakterystyka populacji	N	Zakres wieku [lata]	Typ HAE, n (%)	Średnie stężenie C1-INH ^a (SD) [g/l]	Średnia aktywność C1-INH ^b (SD) [%]
Populacja ogółem	44	18-37	I: 42 (95,5%) II: 2 (4,5%)	HAE-I 0,062 (0,028) HAE-II 0,4 (0,21)	HAE-I: 13,7% (12,4%) HAE-II: 18,6% (3,0%)
Przebieg chorych	w momencie przeprowadzenia badania w rejestrze znajdowało się 150 chorych z HAE, w tym 44 (29,3%) kobiety w ciąży (łącznie liczba ciąż 84), z czego leczenie C1-INH (ataków lub prewencyjne) otrzymało 10 (22,7%) pacjentek				
Skuteczność kliniczna	<p><u>Leczenie ataków HAE (C1-INH w dawce 1000 U) (N = 5):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 chorych otrzymało C1-INH z powodu wystąpienia bólu brzucha podejrzanego 				

Obtułowicz 2008

Bezpieczeństwo	o atak obrzęku jelit (w tym 1 pacjentka otrzymała lek 2 razy w trakcie ciąży) <ul style="list-style-type: none"> • czas do całkowitego ustąpienia objawów \leq 1 godzina: 5 (100%) Leczenie prewencyjne (C1-INH w dawce 500 U) (N = 5): <ul style="list-style-type: none"> • 5 chorych otrzymało C1-INH przed porodem (we wszystkich przypadkach poród rozwiązywano cesarskim cięciem), nie obserwowano u nich wystąpienia obrzęków • prewencyjna terapia C1-INH w dawce 500 U była bardzo dobrze tolerowana • nie odnotowano istotnych odchyłeń od normy u dzieci urodzonych przez chore otrzymujące C1-INH (w ramach terapii ataków i prewencyjnej)
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie częstości występowania ataków HAE i nasilenia objawów (liczba ciąż): 15/84 (18%) • pierwszy atak HAE (liczba ciąż): 5/84 (6%) • brak zmian nasilenia ataków HAE w porównaniu z okresem przed ciążą (liczba ciąż): 32/84 (38%) • brak ataków HAE (liczba ciąż): 32/84 (38%)

^a zakres normy 0,2-0,39 g/l;

^b zakres normy 70-130%.

Tabela 122. Charakterystyka (critical appraisal) badania Ohsawa 2013.

Ohsawa 2013					
Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia			Okres obserwacji	chorych włączano w okresie od stycznia 2011 do sierpnia 2012
Skala NICE	3/8			Klasyfikacja AOTM	IVB
Liczba ośrodków	1 (Japonia)			Sponsor	bd.
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	nie przeprowadzono formalnej analizy statystycznej; wyniki przedstawiano w sposób opisowy przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$				
Interwencja oraz komparatory	C1-INH: koncentrat C1-INH (Berinert), dożylnie, w dawce 20 U/kg mc. w celu przerwania ostrych ataków HAE Leczenie dodatkowe: <ul style="list-style-type: none"> • u żadnego chorego w trakcie badania nie stosowano terapii profilaktycznej między innymi androgenami, inhibitorami kalikreniny i antagonistami receptora B2 				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z HAE, potwierdzonym na podstawie stężenia antygeny C4 i aktywności funkcjonalnej C1-INH, przyjęci do jednego z ośrodków klinicznych w Japonii w okresie od stycznia 2011 do sierpnia 2012 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono 				
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średni wiek pierwszego wystąpienia objawów HAE	HAE w wywiadzie rodzinnym, n (%)

Ohsawa 2013					
				(SD) [lata]	
Populacja ogółem	14	5 (36%)	44,1 (14,4)	20,2 (22,7)	12 (86%)
Przeływ chorych	w badaniu włączono 14 chorych, u których wystąpiło 31 ataków HAE, w tym w28 leczonych i 3 nielezione C1-INH				
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> C1-INH podano w celu przerwania 28 (90%) ostrych ataków HAE z 31 odnotowanych; we wszystkich przypadkach po podaniu leku uzyskano złagodzenie objawów obrzęku; u żadnego z chorych nie była konieczna hospitalizacja z powodu ataku umiejscowienie objawów ataków HAE leczonych C1-INH: jama brzuszna: 16 (57%); jama brzuszna i szyja: 1 (4%); okolice głowy (twarz, usta, policzki): 6 (21%); twarz, szyja i ręce: 1 (4%); krtań i ramiona: 1 (4%); kończyny: 3 (11%) pozostałe 3/31 (10%) ataki HAE nie wymagały zastosowania <p><u>Ostre obrzęki jamy brzusznej leczone C1-INH vs obrzęki nie wymagające leczenia C1-INH (17 vs 3):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> liczba białych krwinek/μl: średnia (SD): 12253 (3148) vs 6400 (17400), $p < 0,01$ liczba czerwonych krwinek [$\times 10^4/\mu\text{l}$]: średnia (SD): 527 (50) vs 459 (42), $p < 0,01$ hematokryt: średnia (SD): 46,1% (3,0%) vs 41,7% (2,8%), $p < 0,01$ odsetek neutrofilów: średnia (SD): 84,1% (6,9%) vs 61,2% (13,2%), $p < 0,01$ <p><u>Ostre obrzęki jamy brzusznej leczone C1-INH vs inne ostre obrzęki leczone C1-INH (17 vs 11)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> liczba białych krwinek/μl: średnia (SD): 12253 (3148) vs 6942 (1393), $p < 0,01$ 				
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> u żadnego chorego otrzymującego C1-INH nie odnotowano działań niepożądanych po podaniu leku 				
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> celem badania była ocena zmian parametrów laboratoryjnych w trakcie ostrych ataków HAE w obrębie jamy brzusznej leczonych C1-INH w porównaniu z atakami nie wymagającymi leczenia; ponieważ w grupie kontrolnej byli chorzy jedynie z 3 nieleczonymi atakami HAE badanie opisano jako próbę obserwacyjną bez grupy kontrolnej 				

Tabela 123. Charakterystyka (critical appraisal) badania Zanichelli 2011.

Zanichelli 2011			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia	Okres obserwacji	okres obserwacji: 21 miesięcy (386 semestrów); chorych włączano między 2004 a 2008 rokiem
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTM	IVB
Liczba ośrodków	1 (Włochy)	Sponsor	grant nGGP08223 oraz granty Invernizzi Foundation
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	nie przeprowadzono formalnej analizy statystycznej; wyniki przedstawiono w sposób opisowy przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$ dla analiz w podgrupach chorych otrzymu-		

Zanichelli 2011

<p>Interwencja oraz komparatory</p>	<p>jących C1-INH lub kwas traneksamowy albo nieleczonych z powodu ataków HAE</p> <p>C1-INH: koncentrat C1-INH (Beriner P, CSL Behring), wyjściowo w dawce 1000 U (lub 500 U u dzieci z mc. < 40 kg), w celu leczenia ataków obrzęku twarzy, szyi, jamy ustnej i górnych dróg oddechowych, a także obrzęków jamy brzusznej z bólem o nasileniu umiarkowanym do ostrego; w zależności od zapotrzebowania istniała możliwość podania drugiej dawki leku</p> <p>W przypadku obrzęków obwodowych lub łagodnych obrzęków jamy brzusznej zalecano w pierwszej kolejności stosowanie kwasu traneksamowego; w zależności od ograniczenia sprawności chorego z powodu obrzęku możliwe było również stosowanie C1-INH</p> <p>Ataki HAE leczono również kwasem traneksamowym (komparator nieuwzględniony w niniejszym raporcie). Wyróżniono także podgrupę chorych pacjentów nieleczonych z powodu ataków choroby</p> <p>Leczenie dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dozwolone: długoterminowa terapia profilaktyczna danazolem, stranozolelem lub kwasem traneksamowym (u chorych obu płci w wieku > 4 lat, z wyjątkiem kobiet w ciąży, z > 1 atakiem obrzęku/tydzień istotnie ograniczającym sprawność) • zabronione: nie sprecyzowano 					
<p>Kryteria włączenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z HAE potwierdzonym w oparciu o wywiad dotyczący nawrotów obrzęków naczynioruchowych bez poważnej (<i>major</i>) pokrzywki i aktywność C1-INH < 50% zakresu normy (wynoszącego 70-130% spulowanego osocza) • niedobór C1-INH w wywiadzie rodzinnym (w przypadku pacjentów bez takiego wywiadu pochodzenie obrzęków potwierdzano analizą mutacji genu dla C1-INH) • chorzy włączeni do rejestru <i>Italian Association of Patients with Hereditary Angioedema (IAHAE)</i> 					
<p>Kryteria wykluczenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono 					
<p>Charakterystyka populacji</p>	<p>N</p>	<p>Liczba mężczyzn (%)</p>	<p>Mediana wieku (zakres) [lata]</p>	<p>Typ HAE, n (%)</p>	<p>Chorzy otrzymujący terapię profilaktyczną, n (%)</p>	
<p>Populacja ogółem</p>	<p>103</p>	<p>44 (42,7%)</p>	<p>39,2 (5-93)</p>	<p>I 98 (95,1%) II 5 (4,9%)</p>	<p>47 (45,6%)</p>	
<p>Przebieg chorych</p>	<p>w okresie 2004-2008 włączono 103 chorych z 1532 atakami obrzęku, w tym 47 (45,6%) otrzymywało C1-INH w celu leczenia łącznej liczby 376 (24,5%) obrzęków</p>					
<p>Skuteczność kliniczna</p>	<p><u>Chorzy otrzymujący C1-INH (N = 47) (liczba przypadków obrzęku 376):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana czasu trwania obrzęku (IQR) [dni]: 1,10 (1-1,12) • lokalizacja ataków HAE leczonych C1-INH (376): obwód (60; 16,0%), jama brzuszna (76; 20,2%), krtań (94; 25,0%), różna (58; 15,4%) <p><u>Populacja ogółem (N = 102) (liczba przypadków obrzęku 1532):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana czasu trwania obrzęku (zakres) [dni]: 1,58 (1-8) • lokalizacja obrzęku (1532): obwód (698; 45,6%), jama brzuszna (503; 32,8%), krtań (99; 6,5%), różna (232; 15,1%) 					
<p>Bezpieczeństwo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nie odnotowano żadnych AEs związanych z leczeniem 					
<p>Uwagi</p>	<ul style="list-style-type: none"> • przedstawiono jedynie dane dotyczące stosowania C1-INH (nie przedstawiono danych dotyczących terapii ataków HAE kwasem traneksamowym, leków stosowanych 					

Zanichelli 2011

w ramach długoterminowej terapii profilaktycznej, a także grupy chorych nieleczonych z powodu ataków, ponieważ nie były to komparatory uwzględnione w niniejszej analizie)

- spośród 47 chorych leczonych C1-INH 3 (6,4%) stosowało lek w domu (*home therapy*)
- wybór leczenia C1-INH zależał głównie od lokalizacji ataku HAE: C1-INH stosowano prawie we wszystkich obrzękach krtani (94/99 [94,9%]) oraz w istotnej części obrzęków jamy brzusznej (164/503 [32,6%])

Tabela 124. Charakterystyka (critical appraisal) badania Bork 2011.

Bork 2011					
Rodzaj badania	retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną			Okres obserwacji	bd.
Skala NOS	(D ••; Z•; E••)			Klasyfikacja AOTM	IIID
Liczba ośrodków	1 (Niemcy)			Sponsor	bd.
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono opisu sposobu doboru wielkości próby; przyjęto poziom istotności statystycznej < 0,05				
Interwencja oraz komparatory	W badaniu obecne 2 grupy: <ul style="list-style-type: none"> • C1-INH: koncentrat C1-INH (Berinert, CSL Behring), dożylnie, w dawce 500 lub 1000 U, w ramach krótkoterminowej terapii profilaktycznej – na godzinę przed zabiegiem ekstrakcji zęba • grupa kontrolna: brak leczenia C1-INH Początkowo stosowano dawkę 500 U, jeżeli z czasem dawka nie była skuteczna w prewencji obrzęków, wówczas przed kolejnym zabiegami stosowano dawkę 1000 U C1-INH. Dodatkowe leczenie : nie podano informacji				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano kryteriów selekcji, ale w badaniu oceniano skuteczność kliniczną krótkoterminowej terapii profilaktycznej C1-INH u chorych z HAE (potwierdzonym na podstawie wywiadu lekarskiego, badań klinicznych i laboratoryjnych, z uwzględnieniem oceny niedoboru czynnościowego C1-INH i C4 w osoczu) z wykonanym zabiegiem ekstrakcji zęba 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano 				
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Liczba zabiegów z leczeniem profilaktycznym	Liczba zabiegów bez leczenia profilaktycznego
Chorzy z HAE z ekstrakcją zęba	171	68 (40%)	43,6 (15,1)	128 (18,2%)	577 (81,9%)
Wyjściowe różnice między grupami	w badaniu nie podano danych na temat oceny statystycznej różnic wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych między analizowanymi grupami				
Przebieg chorych	do badania włączono 171 chorych, u 23 (13%) stosowano C1-INH przed wszystkimi zabiegami, u 25 (15%) przed częścią zabiegów, a 123 (72%) w ogóle nie otrzymało terapii profilaktycznej; 25 chorych otrzymujących C1-INH przed częścią zabiegów uwzględniono zarówno w grupie z C1-INH, jak i w grupie kontrolnej, stąd liczebność tych grup wynosiła odpowiednio 48 i 148 pacjentów				
Skuteczność kliniczna	<u>Terapia C1-INH vs brak terapii C1-INH przed zabiegiem (liczba chorych 48 vs 148; liczba</u>				

Bork 2011

	<p><u>zabiegów 128 vs 577</u>):</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie objawów HAE po zabiegu: 10 (20,8%) vs 55 (37,2%), redukcja o 44,1% liczba zabiegów zakończona obrzękiem: 16 (12,5%) vs 124 (21,5%), redukcja o 41,9%, $p < 0,035$ liczba obrzęków: 16 vs 124; w tym obrzęk: twarzy 9/16 (56%) vs 88 (71%), krtani nieprowadzący do śmierci 4 (25%) vs 8 (6%), twarzy i krtani: 3 (19%) vs 28 (23%) chorzy otrzymujący 500 U C1-INH: 33 (69%); liczba zabiegów 75 (59%) chorzy otrzymujący 1000 U C1-INH: 18 (38%); liczba zabiegów 53 (41%) chorzy otrzymujący 500 lub 1000 U C1-INH: 3 (6%) odnotowano istotną statystycznie zależność między dawką C1-INH stosowaną przed zabiegiem, brakiem terapii profilaktycznej a liczbą zabiegów ekstrakcji zęba zakończonych atakiem HAE, $p < 0,05$
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> nie odnotowano działań niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> w badaniu uwzględniono chorych z Dermatologii Uniwersytetu w Mainz w Niemczech, tak jak w próbie <i>Bork 2001</i>, jednak z uwagi nieprzedstawienia w publikacji ram czasowych włączania chorych nie można było stwierdzić czy w obrębie populacji znalazły się osoby włączone do badania <i>Bork 2001</i> w ramach wszystkich zabiegów ocenionych w badaniu usunięto 801 zębów, wykonując 705 oddzielnych zabiegów

Tabela 125. Charakterystyka (critical appraisal) badania Farkas 2012.

Farkas 2012

Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia	Okres obserwacji	chorych obserwowano od potwierdzenia HAE do grudnia 2011 mediana okresu obserwacji 11 lat (zakres: 0,6-30) (IQR: 7-14)
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTM	IVA
Liczba ośrodków	1 (Węgry)	Sponsor	grant OTKA-NKTH 100886
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	nie przeprowadzono formalnej analizy statystycznej; wyniki przedstawiano w sposób opisowy przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$		
Interwencja oraz komparatory	<p>C1-INH: koncentrat C1-INH (Berinert, CSL Behring), dożylnie, w dawce 500 U w ramach krótkoterminowej terapii profilaktycznej – na godzinę przed zabiegiem diagnostyczno-leczniczym w obrębie głowy lub szyi (w tym zabiegi stomatologiczne) i innymi dużymi zabiegami chirurgicznymi; w razie konieczności C1-INH podawano również po zabiegu</p> <p>W ramach krótkoterminowej terapii profilaktycznej podawano także danazol lub kwas traneksamowy</p> <p>Leczenie dodatkowe: nie sprecyzowano</p>		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z HAE typu I lub II, potwierdzonym w ośrodku klinicznym na Węgrzech chorzy, u których wykonano zabieg diagnostyczno-leczniczy w obrębie głowy lub szyi lub 		

Farkas 2012			
Kryteria wykluczenia	Inny duży zabieg chirurgiczny • nie przedstawiono		
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wieku (zakres) [lata]
Populacja ogółem	137	60 (43%)	dorośli (n = 117): 41,3 (18,5-81,2) dzieci (n = 20): 12,2 (2,2-17,3)
Przebieg chorych	do prospektywnej fazy badania włączono 137 chorych, z czego 57 (41,6%) otrzymało krótkoterminową terapię profilaktyczną łącznie przed 134 zabiegami medycznymi; C1-INH stosowano u 543 (39%) pacjentów przed 87 zabiegami do retrospektywnej fazy badania włączono 126 (92%) ze 137 chorych z HAE, dla których były dostępne dane dotyczące okresu przed potwierdzeniem choroby		
Skuteczność kliniczna	<p><u>Chorzy otrzymujący C1-INH przed zabiegiem (N = 54) (liczba zabiegów: 87):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie obrzęku po zabiegu: 5 (9%) chorych; 5 (6%) zabiegów objawy 4 obrzęków wystąpiły do 12 godzin po zabiegu, a 1 obrzęku w czasie do 24 godzin po zabiegu u 1 chorej odnotowano wielokrotne obrzęki twarzy po operacji katarakty oczu (wykonano 2 operacje); u 1 chorej wystąpił obrzęk twarzy i górnych dróg oddechowych po zabiegu aborcji wszyscy chorzy z obrzękiem po zabiegu otrzymali C1-INH (n = 5): <ul style="list-style-type: none"> czas do początku ustępowania objawów wynosił < 1 godzinę po podaniu leku czas do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów obrzęków górnych dróg oddechowych i obrzęków twarzy wynosił odpowiednio < 12 godzin i 1-2 dni po podaniu leku <p><u>Chorzy otrzymujący danazol przed zabiegiem (N = 14) (liczba zabiegów: 38):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie obrzęku po zabiegu: 5 (36%) chorych; 5 (13%) zabiegów <p><u>Chorzy otrzymujący kwas traneksamowy przed zabiegiem (N = 6) (liczba zabiegów: 9)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie obrzęku po zabiegu: 3 (50%) chorych; 3 (33%) zabiegów 		
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> nie odnotowano AEs potencjalnie związanych z C1-INH, danazolem lub kwasem traneksamowym u żadnego pacjenta nie przerwano krótkoterminowej terapii profilaktycznej u chorych otrzymujących C1-INH nie odnotowano przypadków przeniesienia wirusa HBV, HCV, HIV i parwowirusa B19, ani przeciwciał anty-C1-INH 		
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> w badaniu oceniano skuteczność kliniczną krótkoterminowej terapii profilaktycznej stosowanej przed vs po potwierdzeniu HAE u tych samych chorych (odpowiednio retrospektywna i prospektywna faza badania) objawy obrzęku uznawano za związane z zabiegiem medycznym jeżeli wystąpiły do 48 godzin po jego zakończeniu 		

Tabela 126. Charakterystyka (critical appraisal) badania Jurado-Palomo 2013.

Jurado-Palomo 2013			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez grupy	Okres obserwacji	chorych włączano w okresie luty 1996-2009

Jurado-Palomo 2013

<p>Skala NICE</p> <p>Liczba ośrodków</p> <p>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</p>	<p>kontrolnej i zaślepienia</p> <p>5/8</p> <p>1 (Hiszpania)</p>	<p>Klasyfikacja AOTM</p> <p>Sponsor</p>	<p>IVB</p> <p>bd.</p>											
<p>Interwencja oraz komparatory</p>	<p>nie przeprowadzono formalnej analizy statystycznej; wyniki przedstawiono w sposób opisowy</p> <p>C1-INH: koncentrat C1-INH (Berinert P, CSL Behring), dożylnie, w dawce 500-1000 U w ramach krótkoterminowej terapii profilaktycznej – na godzinę przed zabiegiem stomatologicznym; w razie konieczności lek podawano także po zabiegu</p> <p>W ramach krótkoterminowej terapii profilaktycznej podawano także danazol lub stanozolol. Wyróżniono również podgrupę chorych, którzy nie otrzymali terapii profilaktycznej przed żadnym z zabiegów</p> <p>Leczenie dodatkowe: nie sprecyzowano</p>													
<p>Kryteria włączenia</p> <p>Kryteria wykluczenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku > 14 lat, z potwierdzonym HAE typu I lub II, u których przeprowadzono zabieg stomatologiczny chorzy leczeni w jednym ze szpitali w Hiszpanii w okresie luty 1996-2009 HAE typu III, HAE związany z mutacją genu F12, obrzęk naczynioruchowy wywołany inhibitorem enzymu konwertazy angiotensyny, idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy lub AAE chorzy z HAE otrzymujący leki antyfibrynolityczne lub C1-INH w ramach terapii podtrzymującej (<i>maintenance treatment</i>) 													
<p>Charakterystyka populacji</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>N</th> <th>Liczba mężczyzn (%)</th> <th>Mediana wieku (IQR) [lata]</th> <th>Typ HAE</th> <th>Liczba zabiegów wykonana u chorych z określonym nasileniem objawów HAE(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Populacja ogółem</td> <td>24</td> <td>44,12 (29,5-55,9) średnia (SD): 42,6 (15,31)</td> <td>I: 23 (96%) II: 1 (4%)</td> <td>ciężkie: 20 (30,3%) umiarkowane: 26 (39,4%) łagodne: 2 (3,0%) minimalne: 6 (9,1%) brak objawów: 12 (18,2%)</td> </tr> </tbody> </table>				N	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (IQR) [lata]	Typ HAE	Liczba zabiegów wykonana u chorych z określonym nasileniem objawów HAE(%)	Populacja ogółem	24	44,12 (29,5-55,9) średnia (SD): 42,6 (15,31)	I: 23 (96%) II: 1 (4%)	ciężkie: 20 (30,3%) umiarkowane: 26 (39,4%) łagodne: 2 (3,0%) minimalne: 6 (9,1%) brak objawów: 12 (18,2%)
N	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (IQR) [lata]	Typ HAE	Liczba zabiegów wykonana u chorych z określonym nasileniem objawów HAE(%)										
Populacja ogółem	24	44,12 (29,5-55,9) średnia (SD): 42,6 (15,31)	I: 23 (96%) II: 1 (4%)	ciężkie: 20 (30,3%) umiarkowane: 26 (39,4%) łagodne: 2 (3,0%) minimalne: 6 (9,1%) brak objawów: 12 (18,2%)										
<p>Przebieg chorych</p>	<p>w okresie 2004-2008 włączono 24 chorych, u których wykonano 66 zabiegów stomatologicznych; przed 42 (63,6%) zabiegami podawano C1-INH, przed 15 (23%) zabiegami danazol lub stanozolol, a przed 9 (13,6%) nie stosowano żadnej terapii profilaktycznej</p> <p><i>Terapia profilaktyczna C1-INH vs brak terapii profilaktycznej przed zabiegiem:</i></p> <p><u>Chorzy otrzymujący C1-INH (liczba zabiegów: 42):</u></p>													
<p>Skuteczność kliniczna</p>	<ul style="list-style-type: none"> wystąpienie obrzęku: liczba chorych: 1 vs 3; liczba zabiegów 1/42 (2%) vs 3/9 (33%); u wszystkich chorych odnotowano ładne obrzęki górnych dróg oddechowych wykazano istotną statystycznie zależność między wystąpieniem łagodnego obrzęku górnych dróg oddechowych po zabiegu stomatologicznym, a brakiem terapii profilaktycznej C1-INH, p = 0,019 													
<p>Bezpieczeństwo</p>	<p><u>Chorzy otrzymujący C1-INH (liczba zabiegów: 42):</u></p>													

*Jurado-Palomo 2013***Uwagi**

- nie odnotowano żadnych AEs w trakcie i po zakończeniu infuzji C1-INH, takich jak reakcje alergiczne, ból głowy lub wahania temperatury ciała
- nie odnotowano przypadków przeniesienia wirusa HBV, HCV, HIV lub wirusa B19
- obrzęk górnych dróg oddechowych – wystąpienie objawów zaburzenia mowy, trudności w przełykaniu lub duszności w czasie do 48 godzin po zabiegu stomatologicznym

3.10 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

3.11 Spis tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed....	2
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.	2
Tabela 3. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.	2
Tabela 4. Opis badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej Berinertu	2
Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania RCT włączonego do oceny efektywności C1-INH (IMPACT1).....	2
Tabela 6. Wynik oceny jakości badania IMPACT1 według skali Jadad.	2
Tabela 7. Przepływ chorych w badaniu IMPACT1.	2
Tabela 8. Kryteria selekcji chorych przyjęte w badaniu IMPACT1.	2
Tabela 9. Charakterystyka wyjściowa chorych włączonych do badania IMPACT1.	2
Tabela 10. Charakterystyka wyjściowa chorych włączonych do badania IMPACT2.	2
Tabela 11. Charakterystyka ataków przedstawionych w badaniach IMPACT1 oraz IMPACT2.	2
Tabela 12. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbie IMPACT1 – opis interwencji.	2
Tabela 13. Odsetek chorych, u których było konieczne zastosowanie leczenia ratunkowego; badanie IMPACT1.....	2
Tabela 14. Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu IMPACT1.....	2
Tabela 15. Czas do początku ustępowania objawów HAE; populacja ogólna; badanie IMPACT1.	2
Tabela 16. Czas do początku ustępowania objawów HAE; podgrupy wyróżnione pod względem obszaru obrzęku; badanie IMPACT1.	2
Tabela 17. Czas do początku ustępowania objawów HAE; podgrupy wyróżnione pod względem intensywności objawów, badanie IMPACT1.	2
Tabela 18. Czas do początku ustępowania objawów HAE; podgrupy wyróżnione pod względem wieku, badanie IMPACT1.....	2
Tabela 19. Czas do początku ustępowania objawów HAE; analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem czasu od pojawienia się ataku choroby do rozpoczęcia leczenia; badanie IMPACT1; publikacja Craig 2013.	2
Tabela 20. Dodatkowe punkty końcowe oceniane w populacji badania IMPACT1; publikacja Bernstein 2011.....	2
Tabela 21. Czas do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów HAE; populacja ogólna; badanie IMPACT1.....	2
Tabela 22. Czas do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów HAE; podgrupy wyróżnione pod względem wieku, badanie IMPACT1.	2

Tabela 23. Czas do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów HAE; analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem czasu od pojawienia się ataku choroby do rozpoczęcia leczenia; badanie IMPACT1; publikacja Craig 2013.....	2
Tabela 24. Odsetek chorych z pogorszeniem intensywności objawów HAE; badanie IMPACT1.	2
Tabela 25. Liczba epizodów wymiotów; badanie IMPACT1.	2
Tabela 26. Skuteczność kliniczna w dodatkowej fazie badania IMPACT1 (IMPACT2); populacja ogólna; analiza w przeliczeniu na liczbę chorych.	2
Tabela 27. Skuteczność kliniczna w dodatkowej fazie badania IMPACT1 (IMPACT2); analiza w przeliczeniu na liczbę ataków choroby.....	2
Tabela 28. Skuteczność kliniczna w dodatkowej fazie badania IMPACT1 (IMPACT2); podgrupy chorych wyróżnione pod względem wieku (publikacja Schneider 2013).	2
Tabela 29. Skuteczność kliniczna w dodatkowej fazie badania IMPACT1 (IMPACT2); analiza w wyróżnionych podgrupach.	2
Tabela 30. Skuteczność kliniczna w dodatkowej fazie badania IMPACT1 (IMPACT2); analiza w wyróżnionych podgrupach ze względu na czas do początku ustępowania objawów choroby; publikacja Craig 2013.	2
Tabela 31. Ocena jakości życia, badanie IMPACT2.....	2
Tabela 32. Odsetek chorych z jakimikolwiek działaniami niepożądanymi, badanie IMPACT1.	2
Tabela 33. Odsetek chorych z działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem, badanie IMPACT1.	2
Tabela 34. Odsetek chorych z poważnymi (z ang. serious) działaniami niepożądanymi, badanie IMPACT1.....	2
Tabela 35. Odsetek chorych z poszczególnymi działaniami niepożądanymi, badanie IMPACT1.....	2
Tabela 36. Analiza bezpieczeństwa w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wiek, badanie IMPACT1 (publikacja Schneider 2013).	2
Tabela 37. Odsetek chorych z poszczególnymi działaniami niepożądanymi, badanie IMPACT2; populacja ogólna.	2
Tabela 38. Odsetek chorych z określonymi działaniami niepożądanymi, podgrupa chorych z ≥ 15 napadami obrzęku, badanie IMPACT2.	2
Tabela 39. Analiza bezpieczeństwa w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wiek, badanie IMPACT2.....	2
Tabela 40. Metodyka badań obserwacyjnych z grupą kontrolną, uwzględnionych w ocenie efektywności klinicznej C1-INH; badanie Bork 2001.....	2
Tabela 41. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Bork 2001.....	2
Tabela 42. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbie Bork 2001.	2
Tabela 43. Czas utrzymywania się objawów obrzęku krtani; badanie Bork 2001.....	2
Tabela 44. Charakterystyka metodyki badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej.....	2

Tabela 45. Przepływ chorych w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej.	2
Tabela 46. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej.	2
Tabela 47. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej.	2
Tabela 48. Charakterystyka ataków HAE leczonych C1-INH u chorych w badaniach Farkas 2007, Obtulowicz 2005 i Zanichelli 2011.	2
Tabela 49. Charakterystyka ataków HAE leczonych C1-INH u dzieci w badaniu Farkas 2013.	2
Tabela 50. Charakterystyka przebiegu HAE u kobiet w ciąży w badaniach Czaller 2010, Martinez-Saguer 2010 i Obtulowicz 2008.	2
Tabela 51. Charakterystyka ataków HAE leczonych C1-INH u kobiet w ciąży w badaniach Czaller 2010 i Obtulowicz 2008.	2
Tabela 52. Czas od rozpoczęcia ataku HAE do samodzielnego zastosowania C1-INH w badaniu Kreuz 2012.	2
Tabela 53. Zużycie C1-INH u chorych z ostrymi atakami HAE; badanie Farkas 2007.	2
Tabela 54. Zużycie C1-INH w leczeniu ataków obrzęku u dzieci z HAE w badaniach Farkas 2002, Farkas 2007 i Farkas 2013.	2
Tabela 55. Zużycie C1-INH w leczeniu ataków obrzęku u dzieci z HAE w badaniu Kreuz 2012.	2
Tabela 56. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej.	2
Tabela 57. Czas do początku ustępowania objawów HAE w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej; badania Farkas 2007 i Obtulowicz 2005.	2
Tabela 58. Czas do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów HAE w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej; badania Farkas 2007 i Obtulowicz 2005.	2
Tabela 59. Czas utrzymywania się objawów obrzęku w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej; badanie Zanichelli 2011.	2
Tabela 60. Jakość życia chorych z HAE w badaniu Bygum 2009.	2
Tabela 61. Ocena skuteczności klinicznej C1-INH w populacji dzieci z HAE; badanie Kreuz 2012.	2
Tabela 62. Ocena skuteczności klinicznej C1-INH w populacji dzieci z HAE; badanie Farkas 2013.	2
Tabela 63. Ocena skuteczności klinicznej stosowania C1-INH u kobiet z HAE w okresie ciąży i karmiących piersią w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej.	2
Tabela 64. Ocena bezpieczeństwa stosowania C1-INH w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej; badania Bork 1992, Bygum 2009, Farkas 2007, Obtulowicz 2005 i Zanichelli 2011.	2
Tabela 65. Ocena parametrów laboratoryjnych w trakcie ostrych obrzęków jamy brzusznej w badaniu Ohsawa 2013.	2
Tabela 66. Ocena bezpieczeństwa stosowania C1-INH w populacji dzieci z HAE; badania Farkas 2013 i Kreuz 2012.	2

Tabela 67. Ocena bezpieczeństwa stosowania C1-INH u kobiet w ciąży i okresie karmienia piersią; badania Czaller 2010, Farkas 2007, Martinez-Saguer 2010 i Obtulowicz 2008.	2
Tabela 68. Metodyka badań uwzględnionych w ocenie efektywności klinicznej C1-INH w profilaktyce krótkoterminowej; badania Bork 2011, Farkas 2012 i Jurado-Palomo 2013.	2
Tabela 69. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań oceniających C1-INH w profilaktyce krótkoterminowej.	2
Tabela 70. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań oceniających C1-INH w profilaktyce krótkoterminowej.	2
Tabela 71. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby w badaniach oceniających C1-INH w profilaktyce krótkoterminowej.	2
Tabela 72. Ocena skuteczności klinicznej krótkoterminowej terapii profilaktycznej C1-INH u chorych z HAE w badaniach Bork 2011, Farkas 2012 i Jurado-Palomo 2013.	2
Tabela 73. Charakterystyka metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.	2
Tabela 74. Kryteria selekcji chorych przyjęte w analizowanych badaniach.	2
Tabela 75. Porównanie charakterystyki populacji włączonej do ocenianych badań (odpowiadające sobie grupy leczenia).	2
Tabela 76. Zestawienie wyników skuteczności klinicznej u chorych leczonych C1-INH oraz rhC1-INH..	2
Tabela 77. Zestawienie wyników oceny bezpieczeństwa u chorych leczonych C1-INH oraz rhC1-INH..	2
Tabela 78. Ocena bezpieczeństwa C1-INH na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Berinert.	2
Tabela 79. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania Berinertu.	2
Tabela 80. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: C1-INH vs placebo, badanie IMPACT1.	2
Tabela 81. Charakterystyka metodyki badania RCT włączonego do oceny efektywności rhC1-INH (Zuraw 2010).	2
Tabela 82. Wynik oceny jakości badania Zuraw 2010 według skali Jadad.	2
Tabela 83. Kryteria selekcji chorych przyjęte w badaniu Zuraw 2010.	2
Tabela 84. Wyjściowa charakterystyka demograficzna chorych włączonych do badania Zuraw 2010 na etapie skryningu.	2
Tabela 85. Wyjściowa charakterystyka demograficzna chorych włączonych do badania Zuraw 2010 (etap z randomizacją).	2
Tabela 86. Charakterystyka chorych z atakami HAE zgodnymi z kryteriami włączenia i poddanymi leczeniu; badanie Zuraw 2010.	2
Tabela 87. Wyjściowa charakterystyka chorych włączonych do faz dodatkowych do badania „europejskiego” (Moldovan 2012) i do badania „amerykańskiego” (Riedl 2013); badanie Zuraw 2010.	2

Tabela 88. Wyjściowa ocena ataków HAE w trakcie fazy dodatkowej do badania „europejskiego” (Moldovan 2012) i do badania „amerykańskiego” (Riedl 2013); badanie Zuraw 2010.	2
Tabela 89. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbie RCT Zuraw 2010 i fazach dodatkowych (Moldovan 2012, Riedl 2013) – opis interwencji.....	2
Tabela 90. Masa ciała i BMI chorych w trakcie fazy dodatkowej do badania „europejskiego” (Moldovan 2012).	2
Tabela 91. Masa ciała i BMI chorych w trakcie fazy dodatkowej do badania „amerykańskiego” (Riedl 2013).....	2
Tabela 92. Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu Zuraw 2010.....	2
Tabela 93. Czas do początku ustępowania objawów HAE; badanie Zuraw 2010.	2
Tabela 94. Czas do początku ustępowania objawów HAE – analiza w podgrupach; badanie Zuraw 2010.....	2
Tabela 95. Czas do uzyskania minimalnych objawów HAE; badanie Zuraw 2010.	2
Tabela 96. Odsetek chorych z niepowodzeniem leczenia; badanie Zuraw 2010.....	2
Tabela 97. Wyniki skuteczności w trakcie dodatkowych faz wydłużonych do badań RCT (Zuraw 2010); publikacje Moldovan 2012 i Riedl 2013.	2
Tabela 98. Odsetek chorych, u których wystąpiły TEAEs i TRAEs; badanie Zuraw 2010.....	2
Tabela 99. Odsetek chorych, u których wystąpiły poważne i ciężkie TEAEs; badanie Zuraw 2010.	2
Tabela 100. Odsetek chorych z poszczególnymi TEAEs; badanie Zuraw 2010.....	2
Tabela 101. Odsetek chorych z poszczególnymi TEAEs w trakcie dodatkowych faz wydłużonych do badań RCT (Zuraw 2010); publikacje Moldovan 2012 i Riedl 2013.....	2
Tabela 102. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	2
Tabela 103. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za Niewada 2011).	2
Tabela 104. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).	2
Tabela 105. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	2
Tabela 106. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień dla głównego wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed.	2
Tabela 107. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień dla głównego wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier.	2
Tabela 108. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień dla głównego wyszukiwania w bazie Cochrane.	2
Tabela 109. Charakterystyka (critical appraisal) badań IMPACT1 oraz IMPACT2.	2
Tabela 110. Charakterystyka (critical appraisal) badania Zuraw 2010.....	2
Tabela 111. Charakterystyka (critical appraisal) badania Bork 2001.	2
Tabela 112. Charakterystyka (critical appraisal) badania Bork 1992.	2

Tabela 113. Charakterystyka (critical appraisal) badania Bygum 2009.....	2
Tabela 114. Charakterystyka (critical appraisal) badania Czaller 2010.....	2
Tabela 115. Charakterystyka (critical appraisal) badania Farkas 2002.	2
Tabela 116. Charakterystyka (critical appraisal) badania Farkas 2007.	2
Tabela 117. Charakterystyka (critical appraisal) badania Farkas 2013.	2
Tabela 118. Charakterystyka (critical appraisal) badania Kreuz 2012.....	2
Tabela 119. Charakterystyka (critical appraisal) badania Martinez-Saguer 2010.....	2
Tabela 120. Charakterystyka (critical appraisal) badania Obtulowicz 2005.	2
Tabela 121. Charakterystyka (critical appraisal) badania Obtulowicz 2008.	2
Tabela 122. Charakterystyka (critical appraisal) badania Ohsawa 2013.....	2
Tabela 123. Charakterystyka (critical appraisal) badania Zanichelli 2011.	2
Tabela 124. Charakterystyka (critical appraisal) badania Bork 2011.	2
Tabela 125. Charakterystyka (critical appraisal) badania Farkas 2012.	2
Tabela 126. Charakterystyka (critical appraisal) badania Jurado-Palomo 2013.	2

3.12 Spis wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji pierwotnych.....	2
Wykres 2. Przepływ chorych w okresie z randomizacją w badaniu Zuraw 2010.	2