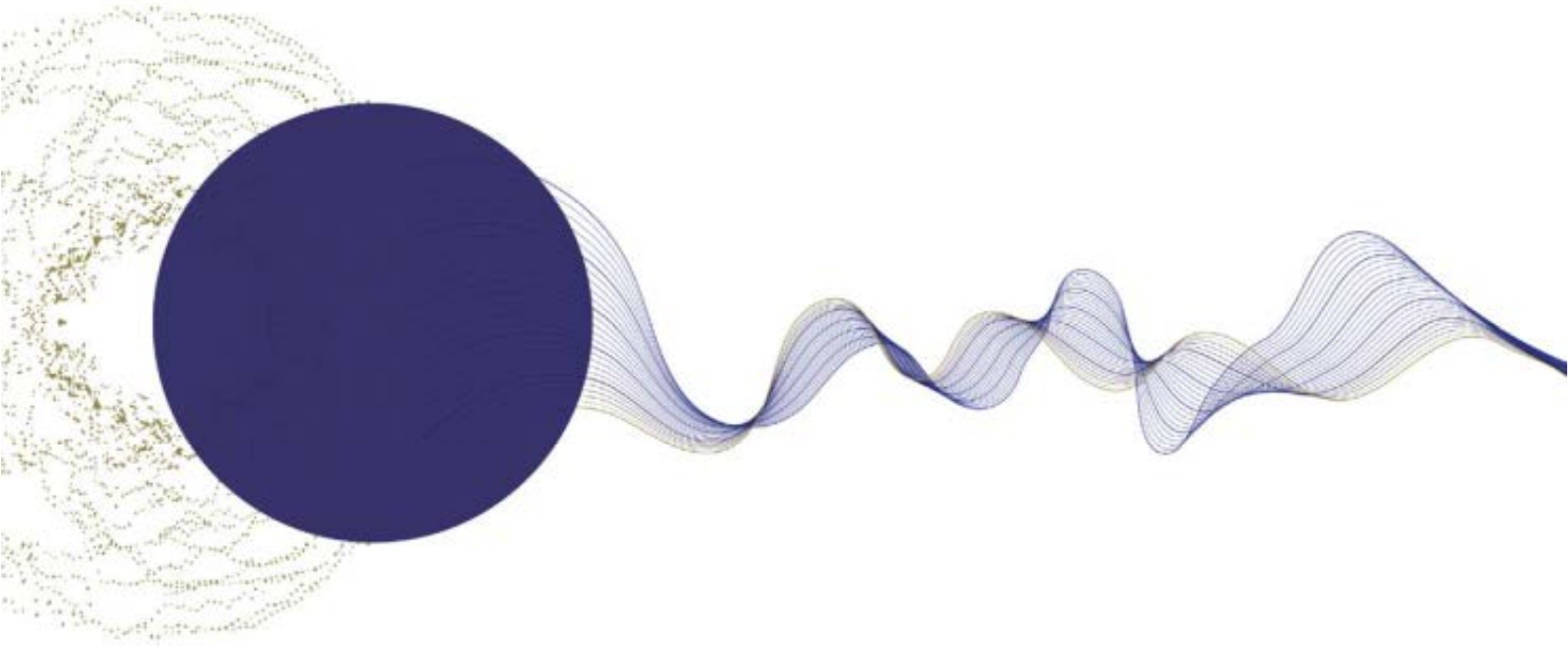


ANALIZA KLINICZNA

Dawnzera™ (donidalorsen) w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE)

WERSJA 1.0,
MARZEC 2026 KRAKÓW

[redacted]

hta consulting

HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków
tel.: +48 (0) 12 421-88-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 30 marca 2026 roku

[redacted]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[redacted]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Genesis Biopharma Poland Sp. z o.o.

Rondo I. Daszyńskiego 2B

00-843 Warszawa

[redacted]

Spis treści

Indeks skrótów ... 5
Streszczenie ... 7
1. Wstęp ... 13
1.1. Cel analizy klinicznej ... 13
1.2. Definicja problemu decyzyjnego ... 13
2. Metodyka analizy klinicznej ... 14
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej ... 14
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań ... 14
2.3. Wyszukiwanie badań ... 15
2.3.1. Strategia wyszukiwania ... 15
2.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej ... 16
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji ... 17
2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań ... 17
2.5. Ekstrakcja danych ... 18
2.6. Analiza statystyczna ... 18
2.6.1. Porównanie bezpośrednie ... 18
[redacted] ... 19
3. Wyniki wyszukiwania badań ... 21
4. Charakterystyka badań ... 26
4.1. Badanie OASIS-HAE ... 26
4.2. Badanie OASIS Plus Switch ... 28
[redacted] ... 30
5. Wyniki analizy klinicznej ... 52
5.1. Skuteczność i bezpieczeństwo terapii (OASIS-HAE, OASIS OLE) ... 52
5.1.1. Występowanie napadów HAE ... 52
5.1.2. Odpowiedź kliniczna ... 58
5.1.3. Kontrola choroby ... 60
5.1.4. Jakość życia pacjentów ... 64
5.1.5. Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej ... 75
5.1.6. Zdarzenia niepożądane ... 76
5.2. Zamiana terapii w ramach długoterminowej profilaktyki (OASIS Plus Switch) ... 81
5.2.1. Występowanie napadów HAE ... 81
5.2.2. Kontrola choroby ... 84
5.2.3. Jakość życia pacjentów ... 86
5.2.4. Zdarzenia niepożądane ... 93
[redacted]
[redacted] ... 95
[redacted] ... 96

[redacted] 96
[redacted] 97
6. Opublikowane przeglądy systematyczne 101
7. Poszerzona analiza bezpieczeństwa 107
8. Wnioski 108
9. Ograniczenia 111
10. Dyskusja 113
11. Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku 116
Bibliografia 117
Spis rysunków, tabel i wykresów 121
Aneks A. Wyniki przeszukań 126
A.1. Przeszukanie dla interwencji 126
A.1.1. Strategia wyszukiwania 126
A.1.2. Przeszukanie stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków 127
A.1.3. Badania wykluczone z analizy 128
[redacted] 129
Aneks B. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej 133
B.1. Badanie OASIS-HAE (CS5) 133
B.2. Badanie OASIS Plus Switch (CS7) 137
B.3. Badanie Fijen 2022 (CS2) 140
B.4. Przedłużenie badania Fijen 2022 OLE (CS3) 143
Aneks C. Ocena wiarygodności badań 146
C.1. Badanie OASIS-HAE (CS5) 146
C.2. Badanie OASIS Plus Switch (CS7) 148
C.3. Badanie Fijen 2022 (CS2) 148
C.4. Przedłużenie badania Fijen 2022 OLE (CS3) 151
Aneks D. Wyniki badania Fijen 2022 (CS2) i jego przedłużenia – OLE (CS3) 152
D.1. Skuteczność 152
D.2. Jakość życia 156
D.3. Bezpieczeństwo 158
Aneks E. Formularze zastosowane w analizie klinicznej 161
E.1. Formularz oceny wiarygodności badań randomizowanych 161
E.2. Formularz oceny badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE 163
E.3. Formularz oceny wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II 163

Indeks skrótów

AE Zdarzenia niepożądane
Adverse Events

AECT Test Kontroli Obrzęku Naczynioruchowego
Angioedema Control Test

AE-QoL Kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym
Angioedema Quality of Life Questionnaire

AOTMiT Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BER berotralstat

ChPL Charakterystyka produktu leczniczego

CI Przedział ufności
Confidence Interval

CrI Przedział wiarygodności
Credible interval

DON donidalorsen

EMA Europejska Agencja Leków
European Medicines Agency

FAERS System raportowania zdarzeń niepożądanych amerykańskiej agencji FDA
FDA Adverse Event Reporting System

FDA Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
Food and Drug Administration

HAE dziedziczny obrzęk naczynioruchowy
hereditary angioedema

HTA Ocena technologii medycznych
Health Technology Assessment

IA Analiza cząstkowa
Interim analysis

ICD Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

IV podanie dożylne leku
intravenous

LAN lanadelumab

LSM średnia najmniejszych kwadratów
Least squares mean

LTP profilaktyka długoterminowa
Long-Term Prophylaxis

MCID Minimalna klinicznie istotna różnica
Minimum clinically important difference

mITT Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia
Modified Intention to Treat Analysis

NNH Liczba osób, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie
Number Needed to Harm

NNT Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich
Number Needed to Treat

OLE Przedłużenie/kontynuacja badania, bez zaślepienia
Open-label extension

OR Iloraz szans
Odds ratio

PLC placebo

Q4W dawkowanie raz w miesiącu (raz na 4 tygodnie)
łac. q – quaque; ang. w – week

Q8W raz na dwa miesiące (raz na 8 tygodni)
łac. q – quaque; ang. w – week

RCT Randomizowane badanie z grupą kontrolną
Randomized Controlled Trial

RD Różnica ryzyka
Risk Difference

SAE Ciężkie zdarzenia niepożądane
Serious adverse events

SC podanie podskórne leku
subcutaneous

TRAE Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
Treatment related adverse events

WHO Światowa Organizacja Zdrowia
World Health Organisation

Streszczenie

CEL

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa donidalorsenu (DON, produkt leczniczy Dawnzera) stosowanego w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE, ang. *hereditary angioedema*) u dorosłych i młodzieży w wieku ≥12 lat spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL).

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej ukierunkowany na identyfikację badań randomizowanych (RCT, ang. *randomized controlled trial*) umożliwiających bezpośrednie porównanie interwencji (DON) z komparatorami (tj. lanadelumabem (LAN) lub berotralstatem (BER)), a także otwartych badań przedłużonych (OLE, *open-label extension*), badań efektywności rzeczywistej oraz przeglądów systematycznych dla interwencji.

[redacted]

WYNIKI PRZESZUKANIA BAZ INFORMACJI MEDYCZNEJ

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej dla interwencji zidentyfikowano:

- **badanie randomizowane III fazy OASIS-HAE** oraz jego przedłużenie **OASIS Plus Switch** obejmujące kohortę chorych pochodzących z fazy randomizowanej OASIS-HAE kontynuujących leczenie (OASIS Plus **OLE,** ang. *open-label extension*) oraz kohortę chorych, która z innych terapii (m.in. lanadelumabu i berotralstatu) przeszła na leczenie donidalorsenem (OASIS Plus **Switch**), stanowiące podstawę rejestracji donidalorsenu przez EMA,
- badanie **randomizowane II fazy Fijen 2022** oraz jego **przedłużenie**,
- dwa przeglądy systematyczne.

[redacted]

[1] [redacted].

CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH

Badania dla interwencji

Badanie OASIS-HAE stanowiło wieloośrodkową, randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną fazy III, której celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii donidalorsenem podawanym co 4 tygodnie (Q4W) lub co 8 tygodni (Q8W) względem placebo w rutynowej profilaktyce nawracających napadów HAE u dorosłych i młodzieży w wieku ≥12 lat. Kryteria włączenia do badania spełniło 91 pacjentów, 1 pacjent wycofał się z badania przed otrzymaniem zaplanowanego leczenia, 45 pacjentów przydzielono do ramienia DON Q4W, 23 pacjentów przydzielono go grupy leczonej DON Q8W, 22 chorych otrzymało placebo. Pierwszorzędowym punktem końcowym była średnia liczba potwierdzonych przez badacza napadów HAE na 4 tygodnie w okresie od 1. do 25. tygodnia leczenia. Po zakończeniu 25-tygodniowego okresu leczenia, pacjenci mieli możliwość kontynuacji terapii donidalorsenem w ramach otwartego badania przedłużonego OASIS Plus OLE. W przypadku wystąpienia ≥5 napadów miesięcznie przez dwa kolejne miesiące po 5. tygodniu terapii, pacjent mógł wcześniej zakończyć udział w fazie leczenia i przejść do badania otwartego.

Badanie OASIS Plus Switch stanowiło wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy III, którego celem była długoterminowa ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności stosowania donidalorsenu w rutynowej profilaktyce nawracających napadów HAE u dorosłych i młodzieży w wieku ≥12 lat. Badania OASIS Plus Switch obejmowało grupę 83 pacjentów, którzy kontynuowali leczenie donidalorsenem w ramach otwartego badania przedłużonego (OLE, ang. *open-label extension*) oraz grupę pacjentów leczonych uprzednio LAN, C1-INH lub BER, którzy zmienili dotychczas stosowaną profilaktykę na donidalorsen (kohorta Switch). W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono podgrupę 31 pacjentów uprzednio leczonych LAN oraz 11 pacjentów uprzednio leczonych BER z kohorty Switch. Pierwszorzędowym punktem końcowym była częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych. Badanie pozostaje w toku, aktualnie dostępne są wyniki analizy po 1 roku leczenia. Po zakończeniu 53. tygodnia badania wszyscy pacjenci (zarówno z kohorty OLE, jak i Switch) weszli w tzw. rozszerzony okres leczenia (ang. *extended treatment period*), trwający do 104 dodatkowych tygodni.

W ramach uzupełnienia dowodów z badania rejestracyjnego i jego przedłużenia, w analizie uwzględniono badanie Fijen 2022 i jego przedłużenie (OLE). Badanie Fijen 2022 stanowiło wieloośrodkową, randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną fazy II, której celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii donidalorsenem Q4W względem placebo w rutynowej profilaktyce nawracających napadów HAE u dorosłych pacjentów. Kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej spełniła część A badania Fijen 2022 dotycząca pacjentów z HAE typu 1 i typu 2. W procesie randomizacji 14 pacjentów przydzielono do ramienia DON Q4W a 6 chorych otrzymało placebo. Pierwszorzędowym punktem końcowym była średnia liczba potwierdzonych przez badacza napadów HAE na 4 tygodnie w okresie od 1. do 17. tygodnia leczenia. Pacjenci mogli rozpocząć terapię w ramach OLE po wizycie w 17. tygodniu badania Fijen 2022. Przedłużenie badania Fijen 2022 stanowiło wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy II, którego celem była długoterminowa ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności stosowania donidalorsenu w rutynowej profilaktyce nawracających napadów HAE u dorosłych. Terapię donidalorsenem w ramach OLE otrzymało 17 pacjentów. Pierwszorzędowym punktem końcowym była częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych. Przez pierwsze 12 tygodni badania wszyscy pacjenci otrzymywali donidalorsen Q4W, począwszy od 17. tygodnia, istniała możliwość kontynuacji leczenie DON Q4W lub zmiany schematu leczenia na DON Q8W (u pacjentów, którzy pozostawali całkowicie wolni od napadów HAE) lub zwiększenia dawki DON do 100 mg Q4W (u pacjentów, którzy nie osiągnęli statusu wolnego od napadów). Przy czym pacjenci, u których choroba nie była odpowiednio kontrolowana na dawce podawanej Q8W lub u których

wystąpiły problemy z tolerancją dawki 100 mg, mogli powrócić do standardowego schematu dawkowania. Okres leczenia w ramach badania wyniósł 209 tygodni.

[redacted]

WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI

Wyniki skuteczności terapii donidalorsenem (OASIS-HAE, OASIS OLE)

Zgodnie z wynikami badania rejestracyjnego OASIS-HAE, pacjenci leczeni DON Q4W w porównaniu z PLC uzyskali:

- 81% redukcję miesięcznego wskaźnika napadów HAE w okresie 25 tygodni, p<0,001;
- 87% redukcję miesięcznego wskaźnika napadów HAE w okresie stabilizacji efektu leczenia (tygodnie 5–25), p<0,001;
- 89% redukcję miesięcznego wskaźnika napadów HAE o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w okresie stabilizacji efektu leczenia (tygodnie 5–25), p<0,001;
- 92% redukcję miesięcznego wskaźnika napadów HAE wymagających leczenia doraźnego w okresie stabilizacji efektu leczenia (tygodnie 5–25), p<0,001.

Podobnie, terapia DON Q8W w porównaniu z PLC prowadziła do istotnej statystycznie różnicy w ocenie miesięcznego wskaźnika napadów HAE w okresie 25 tygodni, miesięcznego wskaźnika napadów HAE w okresie stabilizacji efektu leczenia oraz miesięcznego wskaźnika napadów HAE wymagających leczenia doraźnego w okresie stabilizacji efektu leczenia.

Mediana redukcji wskaźnika napadów HAE względem *baseline* wyniosła 90% dla grupy leczonej DON Q4W oraz 83% dla grupy leczonej DON Q8W, podczas gdy w grupie placebo odnotowano spadek jedynie o 16%.

Wyniki przedłużenia OASIS Plus OLE po 52 tygodniach, wskazują na redukcję względem *baseline* (z badania OASIS-HAE) wskaźnika napadów HAE ≥94% w obu grupach. Wskaźnik występowania napadów HAE utrzymywał się na podobnym, niskim poziomie w grupie leczonej DON Q4W oraz DON Q8W.

W badaniu OASIS-HAE, stosowanie DON Q4W w porównaniu z PLC wiązało się z istotną statystycznie różnicą w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących:

- w okresie stabilizacji efektu leczenia (tygodnie 5–25):
  - redukcję wskaźnika napadów ≥50% (RR = 3,42 [1,72; 6,80], NNT = 2 [2; 3]);
  - redukcję wskaźnika napadów ≥70% tj. znaczącą odpowiedź kliniczną (RR = 4,52 [1,84; 11,09]; NNT = 2 [2; 3]);
  - redukcję wskaźnika napadów ≥90% (RR = 6,84 [1,79; 26,16]; NNT = 2 [2; 3]);
  - status całkowicie wolnych od napadów HAE (RR = 5,87 [1,52; 22,62]; NNT = 3 [2; 4]).
- w 25. tygodniu leczenia:
  - dobrze kontrolowaną chorobę (AECT ≥10 punktów) (RR = 2,23 [1,34; 3,71], NNT = 2 [2; 4]);
  - istotną klinicznie poprawę kontroli choroby (zmianę wyniku AECT ≥3 punktów) (RR = 2,26 [1,31; 3,90]; NNT = 2 [2; 4]);
  - całkowitą kontrolę choroby (AECT = 16 punktów) (RR = 2,81 [1,11; 7,13]; NNT = 4 [2; 9]).

Podobnie, terapia DON Q8W w porównaniu z PLC prowadziła do istotnej statystycznie różnicy w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących redukcję wskaźnika napadów HAE o ≥50%, ≥70% i ≥90% oraz dobrze kontrolowaną chorobę (AECT ≥10 punktów).

Zgodnie z wynikami przedłużenia OASIS Plus OLE po 52 tygodniach, odsetek pacjentów z dobrze kontrolowaną chorobą na podstawie wyniku AECT ≥10 punktów, wyniósł 96% w grupie DON Q4W oraz 100% w grupie DON Q8W.

Terapia donidalorsenem pozwalała na istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów z HAE ocenianej za pomocą kwestionariusza specyficznego dla obrzęku naczynioruchowego (AE-QoL, ang. *angioedema quality of life questionnaire*). Różnica dla porównania DON Q4W vs PLC wyniosła 18,6 (p <0,001). Analiza poszczególnych domen wykazała statystycznie istotną poprawę w zakresie funkcjonowania, lęku i wstydu oraz odżywiania w obu grupach otrzymujących donidalorsen. Największe zmiany zaobserwowano w domenie funkcjonowania, gdzie różnica w poprawie wyniku względem placebo wyniosła -24,5 punktu dla grupy DON Q4W oraz -16,1 punktu dla grupy DON Q8W.

W badaniu OASIS-HAE, stosowanie DON Q4W w porównaniu z PLC wiązało się z istotną statystycznie różnicą w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących:

- w 24. tygodniu leczenia:
  - istotną klinicznie zmianę łącznego wyniku AE-QoL (≥6 punktów) (RR = 1,96 [1,19; 3,22]; NNT = 3 [2; 6]);
  - poprawę stanu zdrowia w skali PGI-C (ang. *patient global impression of change*) (RR = 1,71 [1,13; 2,60]; NNT = 3 [2; 7]);
  - znaczną poprawę stanu zdrowia w skali PGI-C (RR = 2,99 [1,40; 6,37]; NNT = 2 [2; 4]);
  - zmniejszenie nasilenia choroby w skali PGIS (ang. *patient global impression of severity*) (RR = 1,87 [1,09; 3,19]; NNT = 3 [2; 8]).

Podobnie, terapia DON Q8W w porównaniu z PLC prowadziła do istotnej statystycznie różnicy w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących poprawę oraz znaczną poprawę stanu zdrowia w skali PGI-C.

Pacjenci przyjmujący DON Q4W odnotowali znaczną redukcję prezenteizmu oraz ogólnego zaburzenia wydajności w pracy i szkole, a także istotne zmniejszenie upośledzenia w wykonywaniu codziennych czynności zgodnie z

wynikami oceny wpływu terapii donidalorsenem na funkcjonowanie pacjentów w życiu zawodowym, edukacyjnym oraz podczas wykonywania rutynowych czynności przy użyciu kwestionariusza WPAI+CIQ (ang. *work productivity and activity impairment questionnaire plus classroom impairment questions*).

W 52 tygodniu badania OASIS Plus OLE, odnotowano istotną klinicznie poprawę jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza AE-QoL, w grupie pacjentów leczonych DON Q4W poprawa średniej dla wyniku ogólnego AE-QoL wyniosła 28,1 punktów, a w grupie chorych otrzymujących DON Q8W – wyniosła 26,7 punktów. Również wyniki oceny satysfakcji pacjentów z leczenia z wykorzystaniem kwestionariusza TSQM-II były wysokie (≥88 punktów) w obu grupach (DON Q4W oraz DON Q8W).

Pacjenci przyjmujący DON Q4W vs PLC mieli o 93% mniej wizyt na szpitalnych oddziałach ratunkowych z jakiejkolwiek przyczyny oraz o 95% mniej wizyt spowodowanych bezpośrednio napadami HAE do 25 tygodnia leczenia. Podobnie, korzystne wyniki zaobserwowano w grupie przyjmującej DON Q8W, w której odnotowano o 92% mniej wizyt ogółem oraz o 93% mniej wizyt wynikających z napadów choroby w zestawieniu z grupą kontrolną.

Zamiana terapii w ramach długoterminowej profilaktyki (OASIS Plus Switch)

Analiza po 52 tygodniach badania OASIS Plus Switch wskazuje na redukcję względem *baseline* wskaźnika napadów HAE o 64% w grupie chorych uprzednio leczonych lanadelumabem oraz o 83% wśród pacjentów stosujących wcześniej berotralstat. Co istotne, w czasie dwóch miesięcy od momentu zmiany LTP nie odnotowano przejściowych wzrostów średniej częstości napadów, co potwierdza bezpieczeństwo przyjętego schematu zamiany LTP bez okresu przerwy w leczeniu. Stosowanie DON wiązało się z poczuciem dobrze kontrolowanej choroby u pacjentów, którzy wcześniej stosowali inne metody LTP. W grupie pacjentów zmieniających leczenie z LAN odsetek osób z dobrze kontrolowanym HAE wzrósł z 77% do 82%, w grupie stosującej wcześniej BER, odsetek pacjentów z wynikiem AECT wynoszącym minimum 10 punktów zwiększył się z 50% do 100%.

Wyniki uzyskane w 16. tygodniu badania OASIS Plus Switch wskazują na poprawę jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza AE-QoL. W grupie pacjentów leczonych uprzednio LAN średnia poprawa wyniosła 8,4 punktu, a u pacjentów zmieniających BER na DON, średnia poprawiła się aż o 17,1 punktu.

Preferencje pacjentów zmieniających dotychczasową LTP na DON oceniano za pomocą dedykowanego kwestionariusza preferencji oraz testu satysfakcji z leczenia TSQM-II (ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication version II*), 72% z 25 pacjentów, którzy ukończyli ankietę, preferowało DON zamiast wcześniej stosowanego LAN oraz 90% z 10 pacjentów, którzy ukończyli ankietę, wolało DON od uprzednio przyjmowanego BER. Pacjenci po zamianie leczenia z LAN na DON najczęściej wskazywali na mniejszy dyskomfort przy iniekcji, z kolei w grupie przechodzącej z doustnego BER na DON decydującym czynnikiem była lepsza kontrola choroby.

Poprawę postrzegania terapii potwierdziły również wyniki oceny z wykorzystaniem kwestionariusza TSQM-II, w grupie pacjentów uprzednio leczonych LAN, największą poprawę odnotowano w zakresie wygody użytkowania, a w przypadku chorych wcześniej otrzymujących BER, poprawa była widoczna we wszystkich kluczowych obszarach, w tym w zakresie ogólnego zadowolenia, skuteczności oraz wygody użytkowania.

[redacted]

[redacted]

WYNIKI ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA

Bezpieczeństwo terapii donidalorsenem

Wyniki oceny bezpieczeństwa stosowania donidalorsenu przeprowadzonej w ramach badania OASIS-HAE nie ujawniły żadnych istotnych obaw dotyczących tolerancji leku, a profil bezpieczeństwa DON uznano za korzystny. Łącznie zdarzenia niepożądane (AE, ang. *adverse events*) zgłosiło 72% wszystkich uczestników, przy czym odsetek ten wynosił 73% w grupie DON Q4W, 61% w grupie DON Q8W oraz 82% w grupie placebo. Różnice pomiędzy DON a PLC wyrażone w postaci parametrów względnych (RR) nie były istotne statystycznie. Dostępne wyniki po roku leczenia donidalorsenem, w ramach badania OASIS Plus OLE, wskazują na zadowalający profil bezpieczeństwa. Zdecydowana większość AE miało nasilenie łagodne do umiarkowanego, tj. 86% w grupie pacjentów leczonych DON Q4W oraz 71% w grupie chorych stosujących DON Q8W.

Zamiana terapii w ramach długoterminowej profilaktyki

Wyniki analizy przeprowadzonej po 52 tygodniach badania OASIS Plus Switch wskazują, że DON był dobrze tolerowany przez pacjentów z HAE zmieniających dotychczasową LTP na nowy schemat leczenia. Zdecydowana większość AE miało nasilenie łagodne do umiarkowanego, tj. 74% w grupie pacjentów uprzednio leczonych LAN oraz 91% w grupie chorych wcześniej otrzymujących BER.

[redacted]

WNIOSKI

Donidalorsen (produkt leczniczy Dawnzera) stanowi skuteczną opcję terapeutyczną o korzystnym profilu bezpieczeństwa w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, pozwalając na uzyskanie kontroli choroby. Donidalorsen wyróżnia się na tle alternatywnych opcji terapeutycznych niską częstotliwością podawania przy wysokiej skuteczności działania, co przekłada się na poprawę jakości życia pacjentów z HAE.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Dawnzera (DON, donidalorsen) stosowanego w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE, ang. *hereditary angioedema*) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [3].

Tabela 1.
Populacja, interwencja, komparatory, wyniki praz metodyka badań (PICOS) dla analizy

Obszar	Opis
Populacja	• Pacjenci w wieku od 12 r.ż. z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) typu I lub typu II, spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.122
Interwencja	• Donidalorsen stosowany w zapobieganiu napadom HAE w dawkowaniu zgodnym z ChPL Dawnzera
Komparatory	• Lanadelumab stosowany w zapobieganiu napadom HAE w dawkowaniu zgodnym z ChPL Takhzyro, • berotralstat stosowany w zapobieganiu napadom HAE w dawkowaniu zgodnym z ChPL Orladeyo.
Punkty końcowe	• Liczba napadów HAE, • odpowiedź kliniczna, • kontrola choroby, • jakość życia pacjentów, • wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej, • bezpieczeństwo terapii.
Metodyka	• Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną oraz ich przedłużenia, • badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne, • porównania pośrednie.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wynik badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie / weryfikacja strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej / aktualizacja przeszukań źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- opracowanie wyników badań,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 2).

Strategia wyszukiwania badań została opracowana celem odnalezienia doniesień naukowych dla interwencji (donidalorsen). [redacted]

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy klinicznej

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	• Pacjenci w wieku od 12 r.ż. z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) typu I lub typu II, spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.122	• Pacjenci z HAE z prawidłowym poziomem inhibitora C1
Interwencja	• Donidalorsen stosowany w zapobieganiu napadom HAE w dawkowaniu zgodnym z ChPL Dawnzera	X
Komparatory	• Lanadelumab stosowany w zapobieganiu napadom HAE w dawkowaniu zgodnym z ChPL Takhzyro, • berotralstat stosowany w zapobieganiu napadom HAE w dawkowaniu zgodnym z ChPL Orladeyo.	X
Punkty końcowe	• Liczba napadów HAE, • odpowiedź kliniczna, • kontrola choroby, • jakość życia pacjentów, • wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej, • bezpieczeństwo terapii.	X
Metodyka	• Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną oraz ich przedłużenia, • badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne, porównania pośrednie.	• Opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.
Inne	• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • raporty z badań klinicznych i doniesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).	• Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych.

2.3. Wyszukiwanie badań

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

2.3.1. Strategia wyszukiwania

W ramach przeszukania dla interwencji przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji, które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania dla donidalorsenu została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków ([redacted]), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania,

celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania końcowej wersji strategii wyszukiwania.

Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba ([redacted]). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka ([redacted]). Strategie wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (A.1.1).

2.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano wyżej opisaną strategię wyszukiwania,
- referencji ujętych w odnalezionych doniesieniach naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej, w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe towarzystw naukowych, tj.: PTA (Polskie Towarzystwo Alergologiczne), EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*), WAO (*World Allergy Organization*), US *Hereditary Angioedema Association*, HAE *International*, ACAAI (*American College of Allergy, Asthma & Immunology*),
- strony internetowe agencji rządowych EMA (European Medicines Agency) i FDA (*Food and Drug Administration*),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowanymi przez producentów produktów leczniczych (*IONIS Pharmaceuticals*).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej dla interwencji przeprowadzono w styczniu 2026 roku i zaktualizowano w marcu 2026 roku. [redacted].

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków ([redacted]). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II) ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka ([redacted]). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja: 6.5) przez *The Cochrane Collaboration* [6]. Ocena RoB2 pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych)
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników [7] (Aneks E.1).

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i innych dokumentach zebranych w czasie przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia).

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych oceniono w skali NICE, w której uwzględniono następujące kryteria:

- Czy badanie było wieloośrodkowe?
- Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?
- Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?
- Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
- Czy badanie było prospektywne?
- Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny?
- Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
- Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, badania scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (m.in. liczebność, wiek, płeć, typ HAE, wcześniejsze leczenie, liczba napadów HAE),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa terapii oraz jakości życia pacjentów,
- metodyki (typ i podtyp badania, testowana hipoteza wyjściowa, metoda zaślepienia i randomizacji, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, utrata z badania).

Przeglądy systematyczne oceniono przy użyciu skali AMSTAR II [8], dla której formularz przedstawiono w Aneksie E.2.

2.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka ([redacted]). Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka ([redacted]).

2.6. Analiza statystyczna

2.6.1. Porównanie bezpośrednie

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka ([redacted]). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka ([redacted]).

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, a parametr RD (*risk difference*) tylko w sytuacji, gdy kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie.

Uwzględniono prezentowane przez autorów badania wartości średnie metodą najmniejszych kwadratów (LSM, *least squares mean*), błąd standardowy średniej (SEM, *standard error of the mean*), skorygowany iloraz wskaźników średnich (*mean rate ratio*), procentową redukcję względem placebo, iloraz szans (OR, *odds ratio*). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności (CI, *confidence interval*).

Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel oraz Sophie v. 1.5.2 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

[redacted]

3. Wyniki wyszukiwania badań

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 126 pozycji biograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 89 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 45 pozycji bibliograficznych (Rysunek 1). Dodatkowo, w wyniku aktualizacji przeszukania baz informacji medycznej, do analizy włączono 8 dodatkowych publikacji do uprzednio włączonych badań (Rysunek 2).

Ostatecznie kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło:

- **badanie randomizowane III fazy OASIS-HAE** (17 publikacji) oraz jego przedłużenie **OASIS Plus Switch** obejmujące kohortę chorych pochodzących z fazy randomizowanej OASIS-HAE kontynuujących leczenie (OASIS Plus **OLE,** ang. *open-label extension*) oraz kohortę chorych, która z innych terapii (m.in. lanadelumabu i berotralstatu) przeszła na leczenie donidalorsenem (OASIS Plus **Switch**; 18 publikacji), stanowiące podstawę rejestracji donidalorsenu przez EMA,
- badanie **randomizowane II fazy Fijen 2022** (4 publikacje) oraz jego **przedłużenie** OLE, 17 publikacji; Tabela 3, Rysunek 1, Rysunek 2), opisane w Aneksie (Aneks D),

Ponadto kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniły 2 przeglądy systematyczne (Tabela 3). Nie odnaleziono natomiast doniesień ze stosowania donidalorsenu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

[redacted]

Tabela 3.
Badania i publikacje włączone do analizy klinicznej

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
	Badanie OASIS-HAE (ISIS 721744-CS5)		
1.	**Riedl 2024a**	publikacja pełnotekstowa*	[10]
2.	**Riedl 2025a**	publikacja pełnotekstowa	[11]
3.	**Yarlas 2026**	publikacja pełnotekstowa	[12]
4.	**Singh 2025**	publikacja pełnotekstowa	[13]
5.	**Yarlas 2024**	abstrakt konferencyjny	[14]
6.	**Jacobs 2025**	abstrakt i poster konferencyjny	[15]
7.	**Cardet 2026**	abstrakt i poster konferencyjny	[16]

[2] [redacted]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
8.	**Craig 2026**	abstrakt konferencyjny	[17]
9.	**Cohn 2025a**	abstrakt i poster konferencyjny	[18]
10.	**Cohn 2025b**	abstrakt i poster konferencyjny	[19]
11.	**Cohn 2025c**	abstrakt i poster konferencyjny	[20]
12.	**Cohn 2024**	abstrakt konferencyjny	[21]
13.	**Singh 2024**	abstrakt konferencyjny	[22]
14.	**Baptist 2026**	abstrakt konferencyjny	[23]
15.	**NCT05139810**	wpis do rejestru ClinicalTrials.gov	[24]
16.	**2021-002571-19**	wpis do rejestru EU Clinical Trials Register	[25]
17.	**EMA EPAR**	Raport Europejskiej Agencji Leków	[26]
	Przedłużenie badania OASIS-HAE – Badanie OASIS Plus Switch (ISIS 721744-CS7)		
1.	**Riedl 2025b – Switch**	publikacja pełnotekstowa*	[27]
2.	**Riedl 2026a – Switch**	publikacja pełnotekstowa	[28]
3.	**Riedl 2026b – Switch**	abstrakt konferencyjny	[29]
4.	**Riedl 2025c – Switch**	abstrakt i poster konferencyjny	[30]
5.	**Riedl 2025d – Switch**	abstrakt i poster konferencyjny	[31]
6.	**Riedl 2025e – Switch**	abstrakt i poster konferencyjny	[32]
7.	**Riedl 2024b – Switch**	abstrakt konferencyjny	[33]
8.	**Riedl 2024c – Switch**	abstrakt konferencyjny	[34]
9.	**Wedner 2026 – Switch**	abstrakt konferencyjny	[35]
10.	**Lumry 2026 – Plus (OLE)**	publikacja pełnotekstowa	[36]
11.	**Tachdjian 2025 – Plus (OLE)**	abstrakt i poster konferencyjny	[37]
12.	**Tachdjian 2024a – Plus (OLE)**	abstrakt i poster konferencyjny	[38]
13.	**Tachdjian 2024b – Plus (OLE)**	abstrakt konferencyjny	[39]
14.	**Cohn 2025d – Plus (OLE)**	abstrakt i poster konferencyjny	[40]
15.	**Cohn 2025e – Plus (OLE)**	abstrakt konferencyjny	[41]
16.	**Cohn 2025f – Plus (OLE)**	poster konferencyjny	[42]
17.	**NCT05392114**	wpis do rejestru ClinicalTrials.gov	[43]
18.	**2022-000757-93**	wpis do rejestru EU Clinical Trials Register	[44]
	Badanie Fijen 2022 (ISIS 721744-CS2)		
1.	**Fijen 2022**	publikacja pełnotekstowa*	[45]
2.	**NL-OMON49723 2019**	wpis do rejestru	[46]
3.	**NCT04030598**	wpis do rejestru ClinicalTrials.gov	[47]
4.	**2019-001044-22**	wpis do rejestru EU Clinical Trials Register	[48]
	Przedłużenie badania Fijen 2022 – Badanie OLE (ISIS 721744-CS3)		
1.	**Petersen 2024**	publikacja pełnotekstowa*	[49]
2.	**Manning 2026**	publikacja pełnotekstowa	[50]
3.	**Manning 2025a**	abstrakt i poster konferencyjny	[51]
4.	**Manning 2025b**	abstrakt i poster konferencyjny	[52]
5.	**Manning 2025c**	abstrakt i poster konferencyjny	[53]
6.	**Manning 2024a**	abstrakt konferencyjny	[54]
7.	**Manning 2024b**	abstrakt konferencyjny	[55]

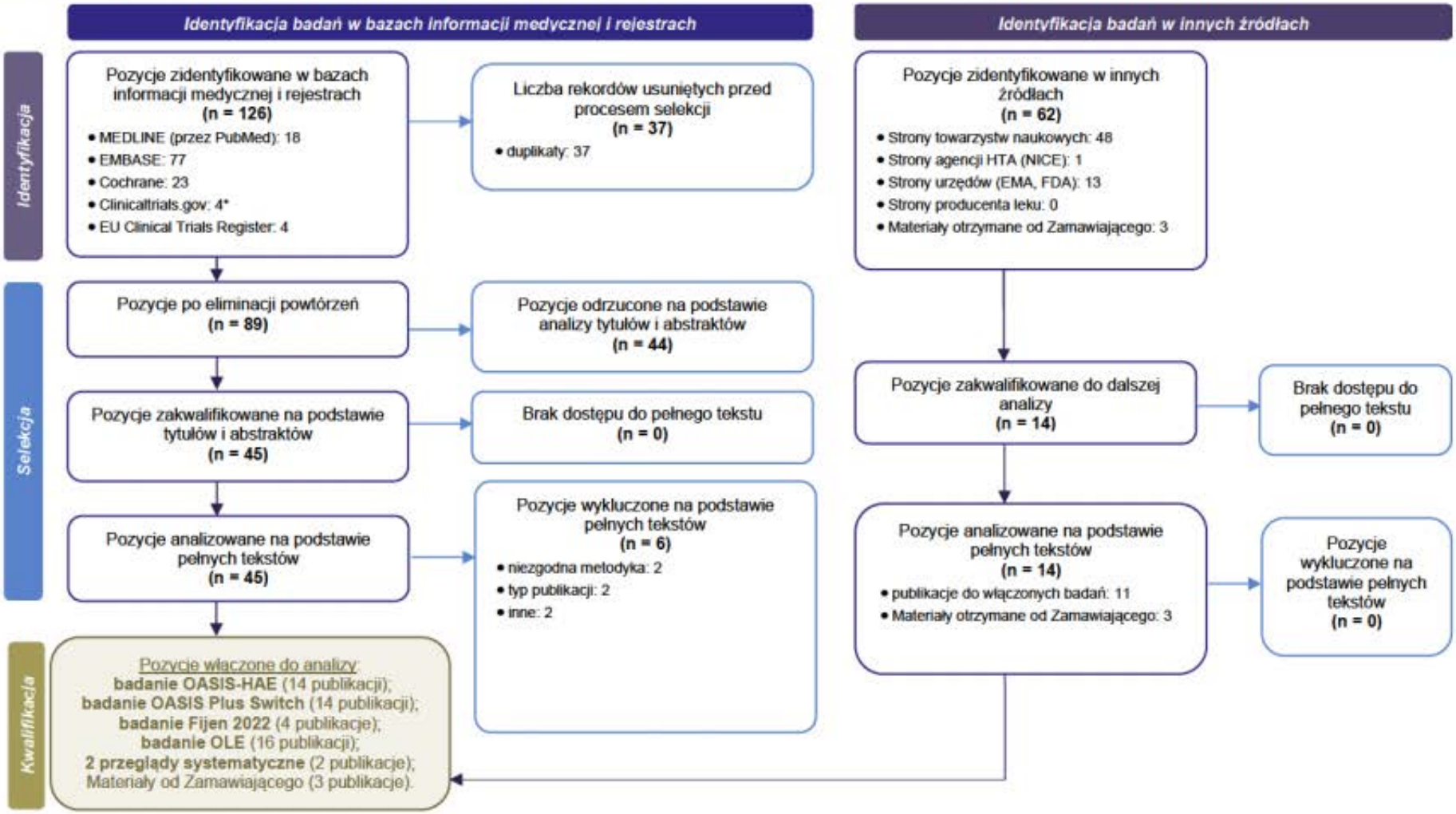
Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
8.	**Bordone 2024**	abstrakt konferencyjny	[56]
9.	**Bordone 2023**	abstrakt konferencyjny	[57]
10.	**Bordone 2022**	abstrakt konferencyjny	[58]
11.	**Tachdjian 2024c**	abstrakt konferencyjny	[59]
12.	**Tayefeh 2023**	abstrakt konferencyjny	[60]
13.	**Newman 2023a**	abstrakt konferencyjny	[61]
14.	**Newman 2023b**	abstrakt konferencyjny	[62]
15.	**Cohn 2023**	abstrakt konferencyjny	[63]
16.	**NCT04307381**	wpis do rejestru ClinicalTrials.gov	[64]
17.	**2020-000197-14**	wpis do rejestru EU Clinical Trials Register	[65]
		Przeglądy systematyczne	
1.	**Raja 2024**	publikacja pełnotekstowa*	[66]
2.	**Longhurst 2024**	publikacja pełnotekstowa*	[67]
	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*publikacja główna

Tabela 4. [redacted]

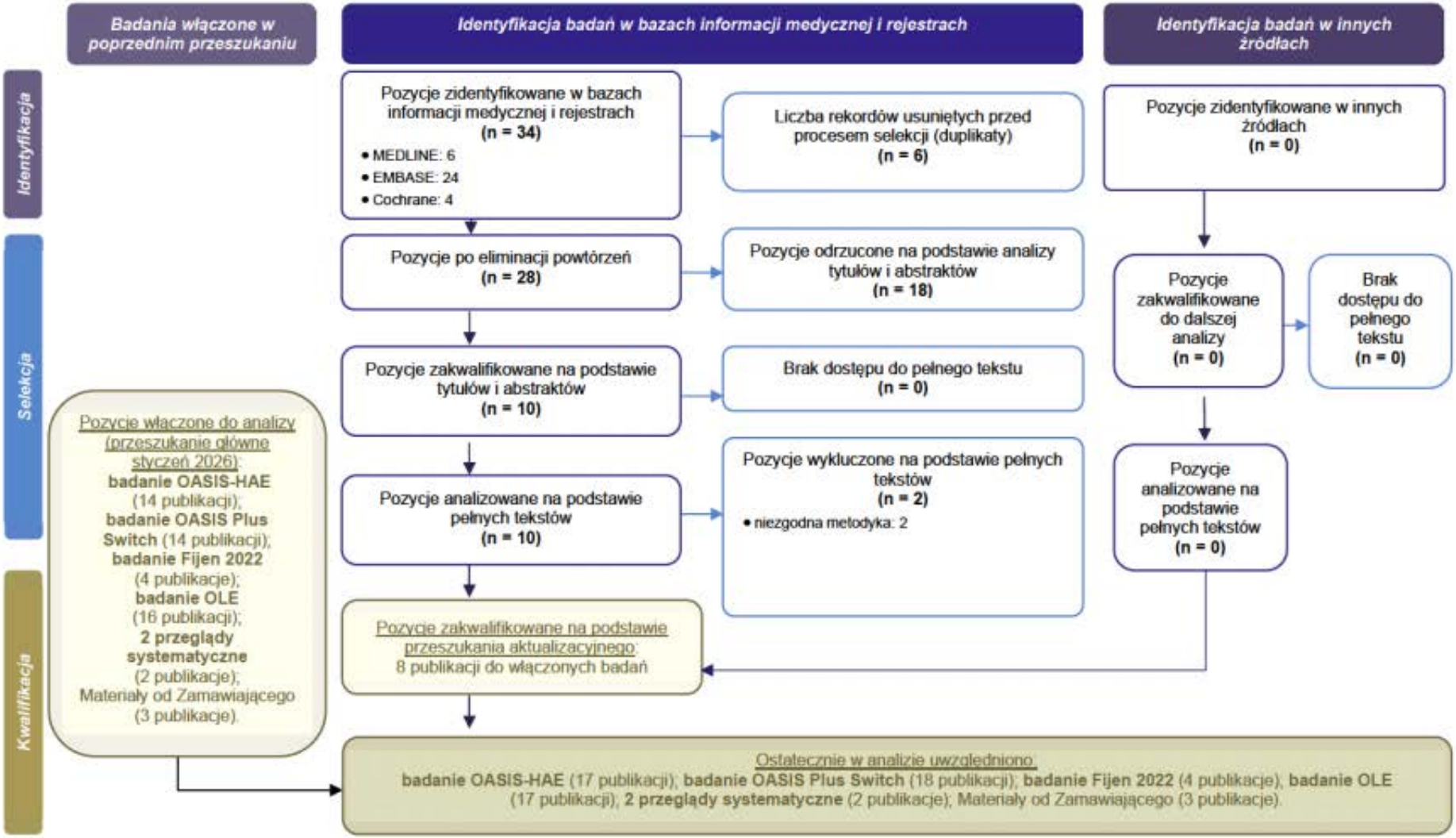
Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
		[redacted]	
1.	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	
1.	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	
1.	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	
1.	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	
1.	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	
1.	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla interwencji



*duplikaty względem pozycji odnalezionych w bazach informacji medycznych

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – aktualizacja przeszukania dla interwencji



4. Charakterystyka badań

4.1. Badanie OASIS-HAE

Badanie OASIS-HAE to międzynarodowa, wieloośrodkowa, randomizowana, podwójnie zaślepiona próba kliniczna fazy III (typ IIA zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wg AOTMiT), której celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa donidalorsenu podawanego podskórnie w dawce 80 mg co 4 tygodnie (Q4W) lub co 8 tygodni (Q8W) względem placebo w rutynowej profilaktyce nawracających napadów HAE u dorosłych i młodzieży w wieku ≥12 lat. Badanie było prowadzone w 42 ośrodkach w 14 krajach, w tym w jednym ośrodku w Polsce.

Kryteria kwalifikacji do badania klinicznego obejmowały pacjentów z udokumentowaną diagnozą HAE typu I lub typu II (opartą na niskim poziomie funkcjonalnym inhibitora C1, wczesnym początku objawów lub historii rodzinnej), u których w okresie run-in trwającym od 56 do 1 dnia przed randomizacją wystąpiły minimum dwa potwierdzone przez badacza ataki HAE. Do kluczowych kryteriów wykluczenia należały m.in. ciąża, laktacja, współistnienie innych rodzajów nawracającego obrzęku naczynioruchowego oraz ekspozycja na inhibitory ACE lub systemowe preparaty zawierające estrogeny w ciągu 4 tygodni przed skriningiem.

Proces randomizacji przebiegał dwuetapowo i został przeprowadzony centralnie z wykorzystaniem systemu IRT (ang. *Interactive Response Technology*). W pierwszym etapie przeprowadzono randomizację w stosunku 2:1 do kohorty przyjmującej donidalorsen co 4 tygodnie (Q4W) lub do kohorty przyjmującej go co 8 tygodni (Q8W). W drugim etapie przeprowadzono randomizację wewnątrz każdej z kohort w stosunku 3:1 do grupy przyjmującej donidalorsen lub do grupy otrzymującej objętościowo dopasowane placebo. Dla potrzeb końcowej analizy skuteczności dane pacjentów przyjmujących placebo z obu kohort były łączone w jedną grupę kontrolną (Rysunek 3).

Proces randomizacji przeszło 91 pacjentów (populacja ITT), przy czym jeden pacjent wycofał się z badania przed otrzymaniem zaplanowanego leczenia. Wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę interwencji (łącznie 90 osób), zostali uwzględnieni w ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa jako populacja FAS (ang. *Full Analysis Set*).

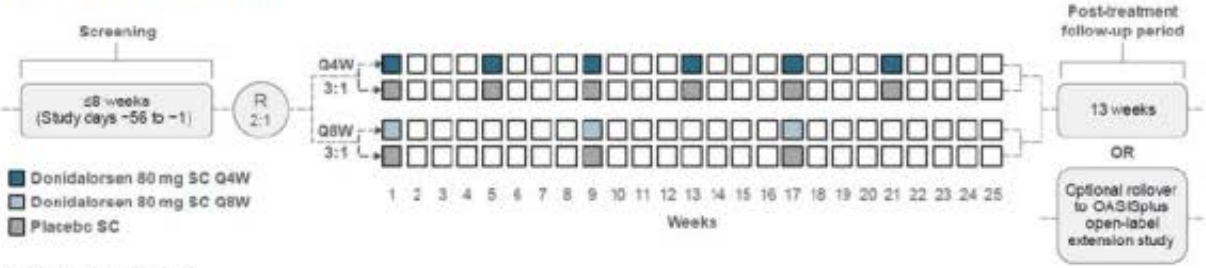
Zgodnie z charakterystyką wyjściową populacji, średni wiek uczestników wyniósł 37 lat, u większości pacjentów rozpoznano HAE typu I (93%) oraz średni wyjściowy wskaźnik napadów na 4 tygodnie wyniósł od 2,9 w grupie placebo do 3,6 w grupie leczonej DON Q4W. Pacjenci przyjmowali lek w formie wstrzyknięć podskórnych, przy czym po przeszkoleniu dopuszczalne było samodzielne podawanie leku w warunkach domowych. Wszyscy uczestnicy musieli mieć zapewniony dostęp do leczenia doraźnego (np. koncentratu inhibitora C1 lub antagonistów receptora bradykininy) w celu przerywania ostrych napadów, a stosowanie stabilnych dawek androgenów lub kwasu traneksamowego było dopuszczone.

Wystąpienie napadu HAE było zgłaszane przez pacjentów codziennie za pomocą elektronicznego dzienniczka (*Angioedema Activity Score*), a szczegóły każdego zdarzenia musiały zostać przekazane do ośrodka w ciągu 72 godzin i potwierdzone merytorycznie przez badacza. Jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano średnią liczbę potwierdzonych przez badacza napadów HAE na 4 tygodnie w okresie od 1. do 25. tygodnia leczenia. Analizę tego parametru przeprowadzono z wykorzystaniem modelu regresji Poissona z logarytmiczną funkcją łączącą i skalowaniem Pearsona w celu skorygowania nadmiernej dyspersji danych, uwzględniając wyjściowy wskaźnik napadów jako zmienną objaśniającą oraz logarytm czasu obserwacji jako zmienną przesunięcia. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały m.in. wskaźnik napadów w tygodniach 5–25, odsetek pacjentów całkowicie wolnych od napadów, odpowiedź kliniczną (redukcję wskaźnika napadów ≥50%, ≥70% lub ≥90%) oraz zmiany w jakości życia mierzone kwestionariuszem AE-QoL i kontroli choroby testem AECT.

Całkowity okres obserwacji pojedynczego pacjenta wynosił około 11 miesięcy, na co składało się do 56 dni skriningu, 25 tygodni leczenia oraz 13 tygodni obserwacji po leczeniu. Po zakończeniu 25-tygodniowego okresu leczenia, pacjenci mieli możliwość kontynuacji terapii donidalorsenem w ramach otwartego badania przedłużonego OASIS Plus OLE. W protokole ściśle zdefiniowano również brak skuteczności leczenia, który stwierdzano przy wystąpieniu co najmniej 5 napadów miesięcznie przez dwa kolejne miesiące po 5. tygodniu terapii, co uprawniało pacjenta do wcześniejszego zakończenia udziału w fazie leczenia i przejścia do badania otwartego (Rysunek 4).

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu OASIS-HAE oceniono z wykorzystaniem narzędzia RoB2 jako niskie. Ocena pod kątem wystąpienia ataku HAE była przeprowadzana przez badacza w sposób dokładnie określony w protokole badania (Tabela 5, Aneks C.1).

Rysunek 3.
Schemat badania OASIS-HAE



Źródło: Riedl 2024a [10].

Tabela 5.
Skrócona ocena wiarygodności badania OASIS-HAE wg skali Cochrane (RoB2)

Domena	OASIS-HAE
Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	N
Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	N
Domena 3: Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	N
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	N
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	N
Podsumowanie	niskie

W – wysokie; N – niskie; PZ – pewne zastrzeżenia

4.2. Badanie OASIS Plus Switch

Badanie OASIS Plus Switch to wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy III, którego celem była długoterminowa ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności stosowania donidalorsenu w rutynowej profilaktyce nawracających napadów HAE u dorosłych i młodzieży w wieku ≥12 lat.

Badanie OASIS Plus Switch składa się z dwóch ramion:

1) kohorty pacjentów uprzednio włączonych do badania OASIS-HAE, kontynuujących leczenie donidalorsenem w ramach otwartego badania przedłużonego (kohorta OASIS Plus OLE) oraz

2) kohorty pacjentów uprzednio leczonych lanadelumabem (LAN), berotralstatem (BER) lub inhibitorami C1 (C1-INH), którzy zmienili dotychczas stosowaną profilaktykę na donidalorsen (DON) (kohorta Switch).

Badanie było prowadzone w wielu ośrodkach, w tym w jednym ośrodku w Polsce. Kryteria kwalifikacji do badania klinicznego obejmowały pacjentów z diagnozą HAE typu I lub typu II, przy czym pacjenci z kohorty Switch musieli przyjmować uprzednio stabilne dawki dopuszczonej profilaktyki długoterminowej (LTP, ang. *long-term prophylaxis*) przez ≥12 tygodni przed skriningiem.

Terapię donidalorsenem w ramach badania OASIS Plus OLE kontynuowało 83 pacjentów uprzednio leczonych w ramach OASIS-HAE. Wszystkim uczestnikom badania podawano donidalorsen w dawce 80 mg wstrzykiwanej podskórnie. W kohorcie Plus OLE donidalorsen podawano początkowo zgodnie ze schematem dawkowania z badania OASIS-HAE, czyli co 4 tygodnie (N = 69) lub co 8 tygodni (N = 14), przy czym wprowadzono możliwość zamiany częstotliwości: pacjenci otrzymywali lek w schemacie co 4 tygodnie, jeśli nie pozostawali wolni od napadów przez okres co najmniej 8 tygodni.

Kohorta Switch obejmowała 65 pacjentów, w tym m.in. osoby leczone wcześniej lanadelumabem (N = 31), berotralstatem (N = 11) oraz inhibitorami C1 (N = 22), którzy podjęli decyzję o zmianie leczenia na donidalorsen. Algorytm zamiany leczenia w ramach LTP uwzględniał okres półtrwania leków. Pacjenci przyjmowali ostatnią dawkę lanadelumabu na 14 ±3 dni przed podaniem pierwszej dawki donidalorsenu, natomiast pacjenci stosujący inhibitory C1 lub berotralstat kontynuowali ich przyjmowanie przez 14 ±3 dni po rozpoczęciu leczenia donidalorsenem.

Wszyscy pacjenci w kohorcie Switch otrzymywali donidalorsen co 4 tygodnie. Po upływie 1 roku, istniała możliwość zmiany częstotliwości dawkowania donidalorsenu na co 8 tygodni. W trakcie badania dopuszczone było równoczesne stosowanie stabilnych dawek androgenów, a każdy pacjent miał zapewniony dostęp do leczenia doraźnego (np. inhibitorów C1 lub antagonistów receptora bradykininy) w celu przerywania ostrych napadów (Rysunek 4, Rysunek 5).

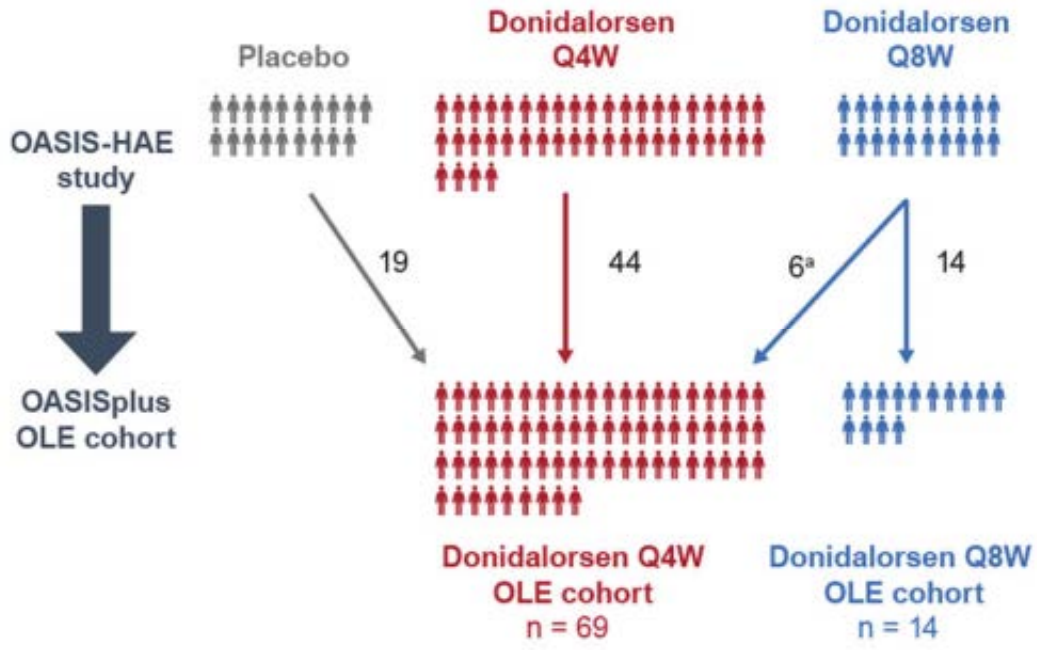
Zgodnie z charakterystyką wyjściową populacji, średnia wieku pacjentów z kohorty OASIS Plus OLE wyniosła 37 lat, średnia wieku pacjentów z kohorty Switch leczonych uprzednio lanadelumabem oraz

berotralstatem wyniosła odpowiednio 40 lat oraz 46 lat. Średni wyjściowy wskaźnik napadów na 4 tygodnie w uprzednim roku wyniósł 0,7 u pacjentów z kohorty Switch leczonych uprzednio lanadelumabem oraz 1,8 u pacjentów z kohorty Switch leczonych uprzednio berotralstatem.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu była częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych (TEAE), natomiast punkty drugorzędowe obejmowały średnią liczbę potwierdzonych przez badacza napadów HAE na 4 tygodnie w okresie od 1. do 52. tygodnia leczenia, zmiany w ocenie jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza AE-QoL, stopień kontroli choroby (AECT ≥10) oraz satysfakcję pacjenta (TSQM-II). Analizę prowadzono metodami statystyki opisowej na populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę interwencji określonej jako populacja FAS (ang. *Full Analysis Set*). Okres obserwacji obejmował screening (10 tygodni dla kohorty Switch), fazę leczenia trwającą do 52 tygodni oraz okres po zakończeniu podawania leku. Badanie pozostaje w toku, aktualnie dostępne są wyniki analizy po 1 roku leczenia. Po zakończeniu 53. tygodnia badania wszyscy pacjenci (zarówno z kohorty OLE, jak i Switch) weszli w tzw. rozszerzony okres leczenia (ang. *extended treatment period*), trwający do 104 dodatkowych tygodni.

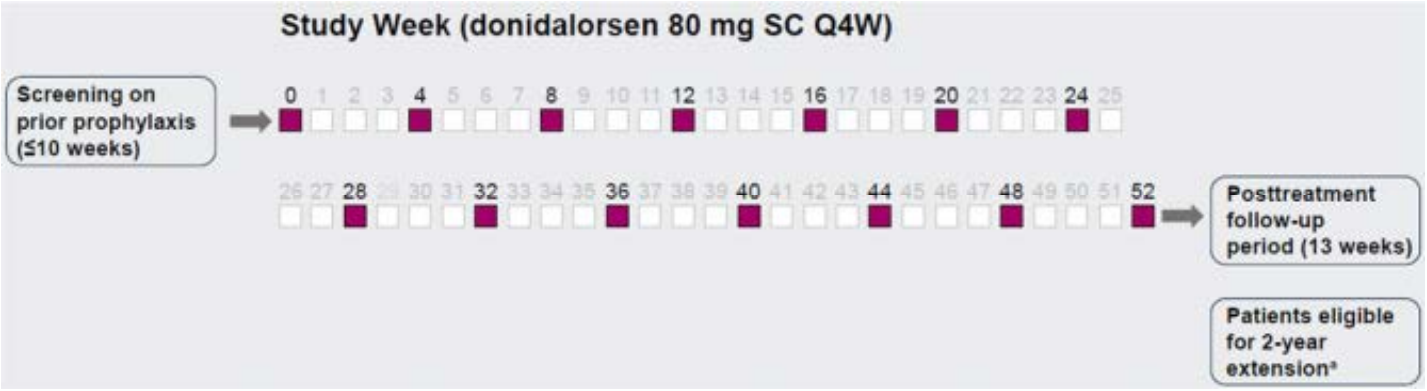
Ocenę wiarygodności badania OASIS Plus Switch w skali NICE 7/8 punktów przedstawiono w aneksie C.2. Jeden punkt odjęto ze względu za brak informacji na temat rekrutacji pacjentów do badania w sposób konsekutywny.

Rysunek 4.
Schemat badania OASIS Plus Switch – kohorta OLE



a) Pacjenci, którzy nie pozostawali wolni od napadów HAE przez okres ≥8 tygodni (tygodnie 16–24 w badaniu OASIS-HAE) otrzymywali donidalorsen w dawce 80 mg SC Q4W.
Źródło: Cohn 2025f [42].

Rysunek 5.
Schemat badania OASIS Plus Switch – kohorta Switch



a) Po pierwszym roku pacjenci mogli przyjmować donidalorsen w schemacie Q8W.
Źródło: Riedl 2025d [31].

Rysunek 6.



Tabela 6.



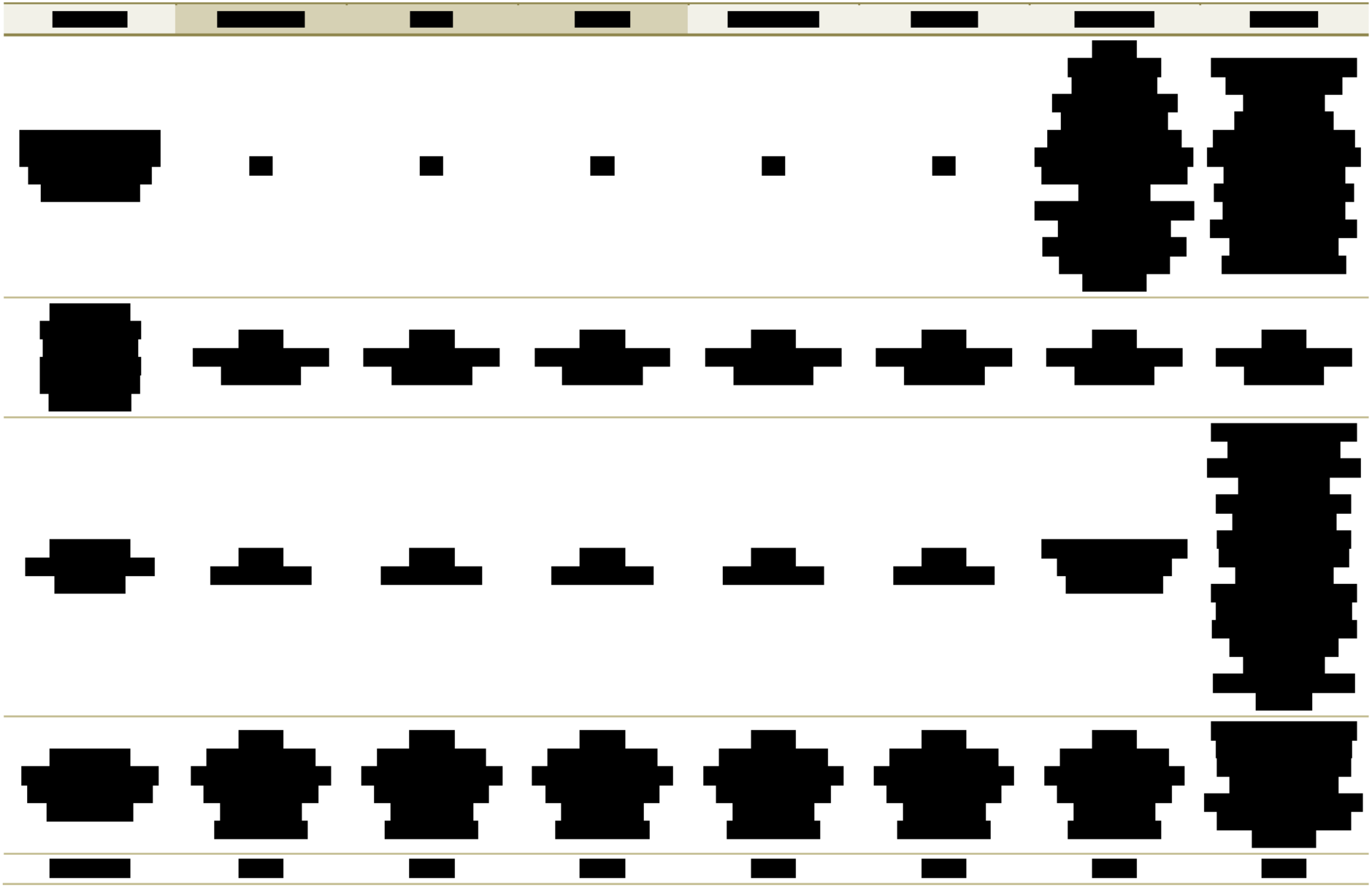
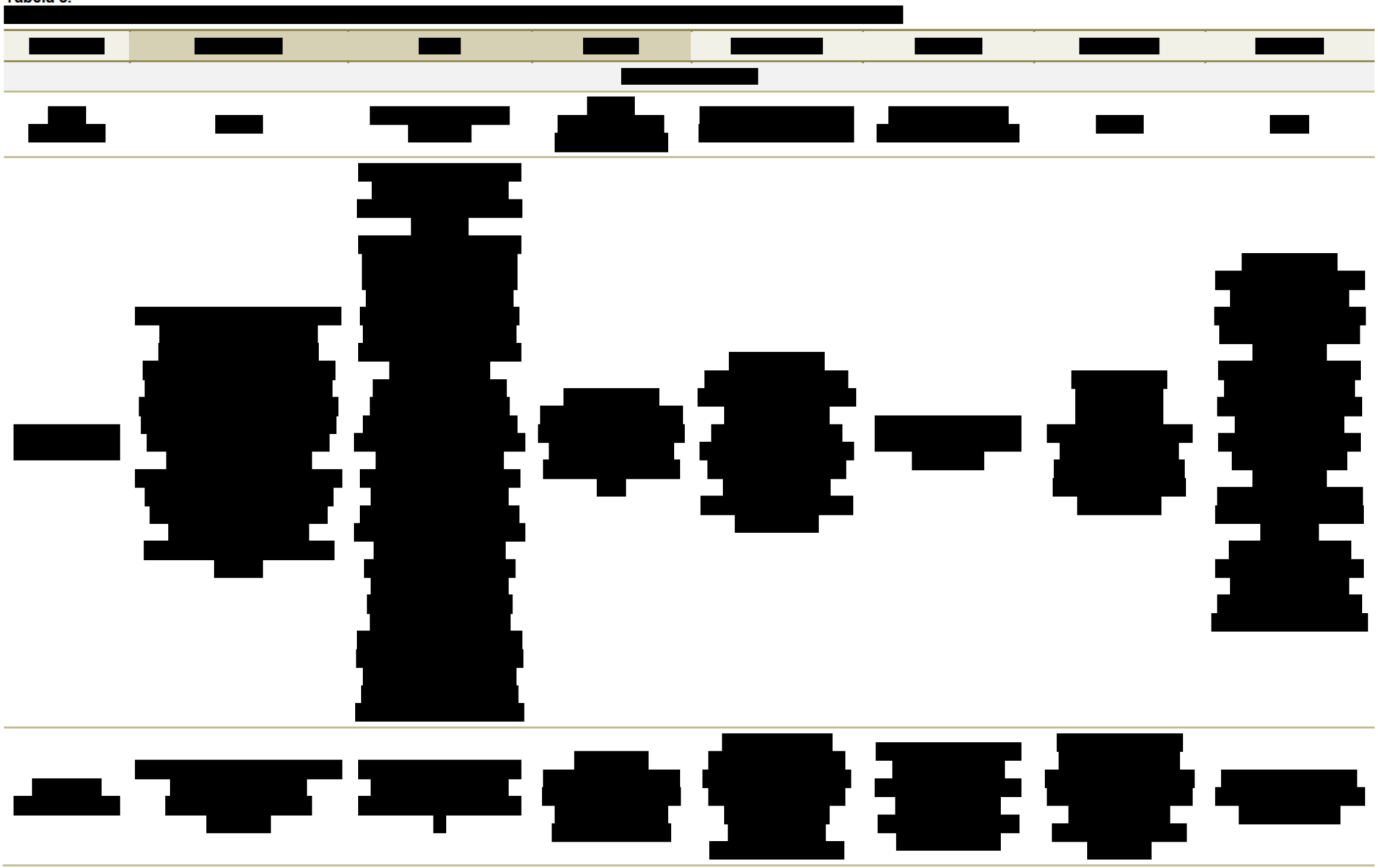


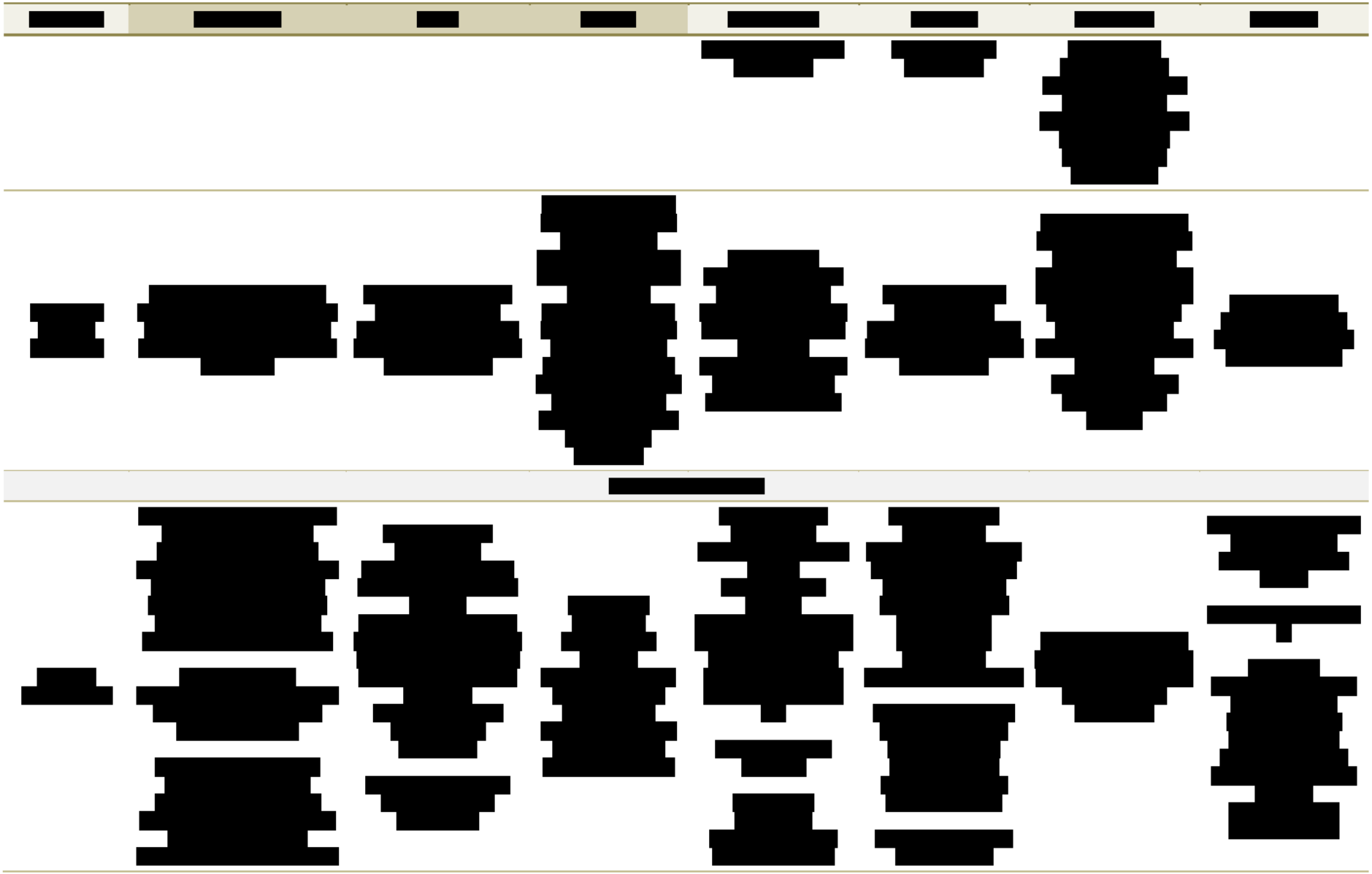


Tabela 7.



Tabela 8.





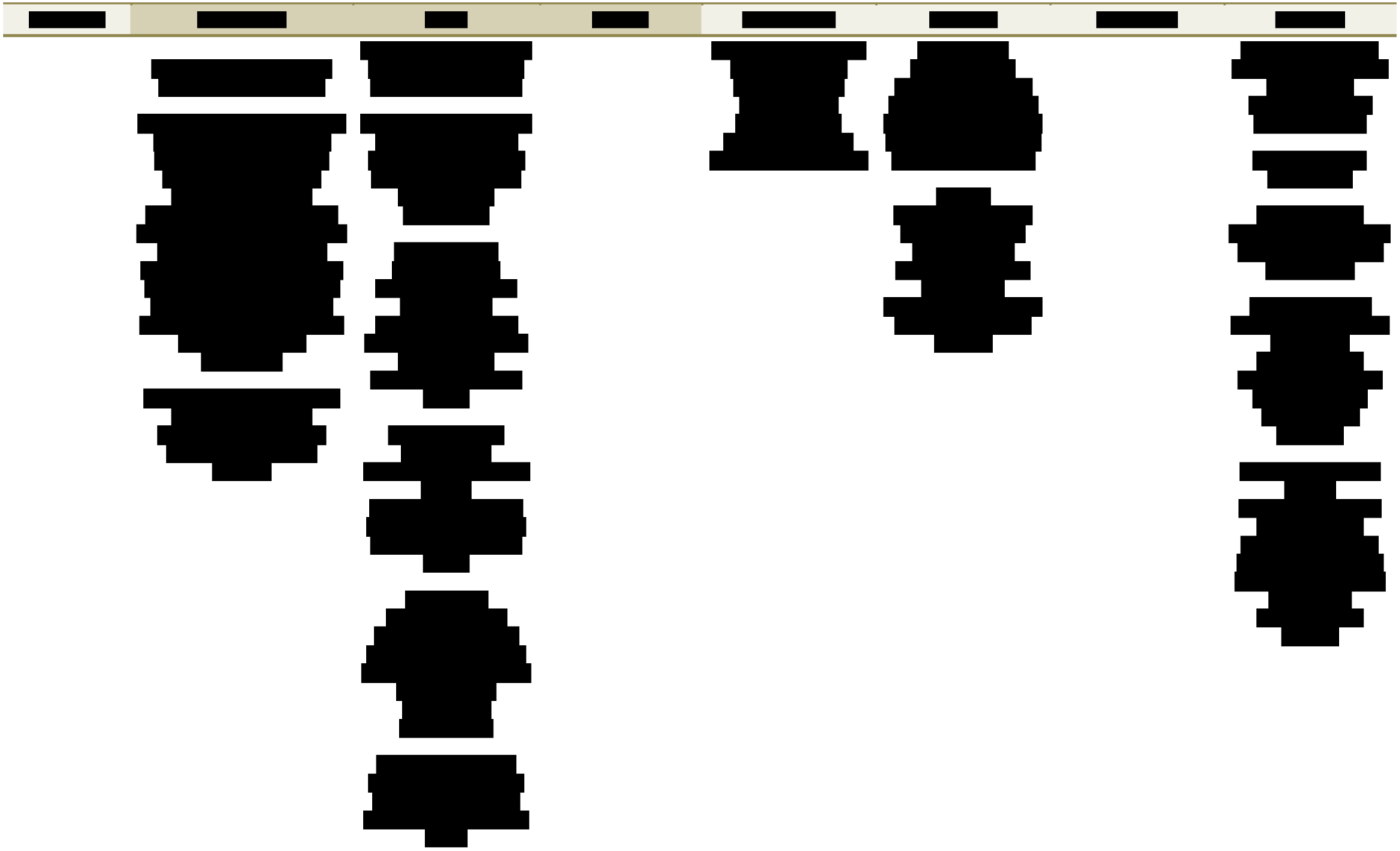
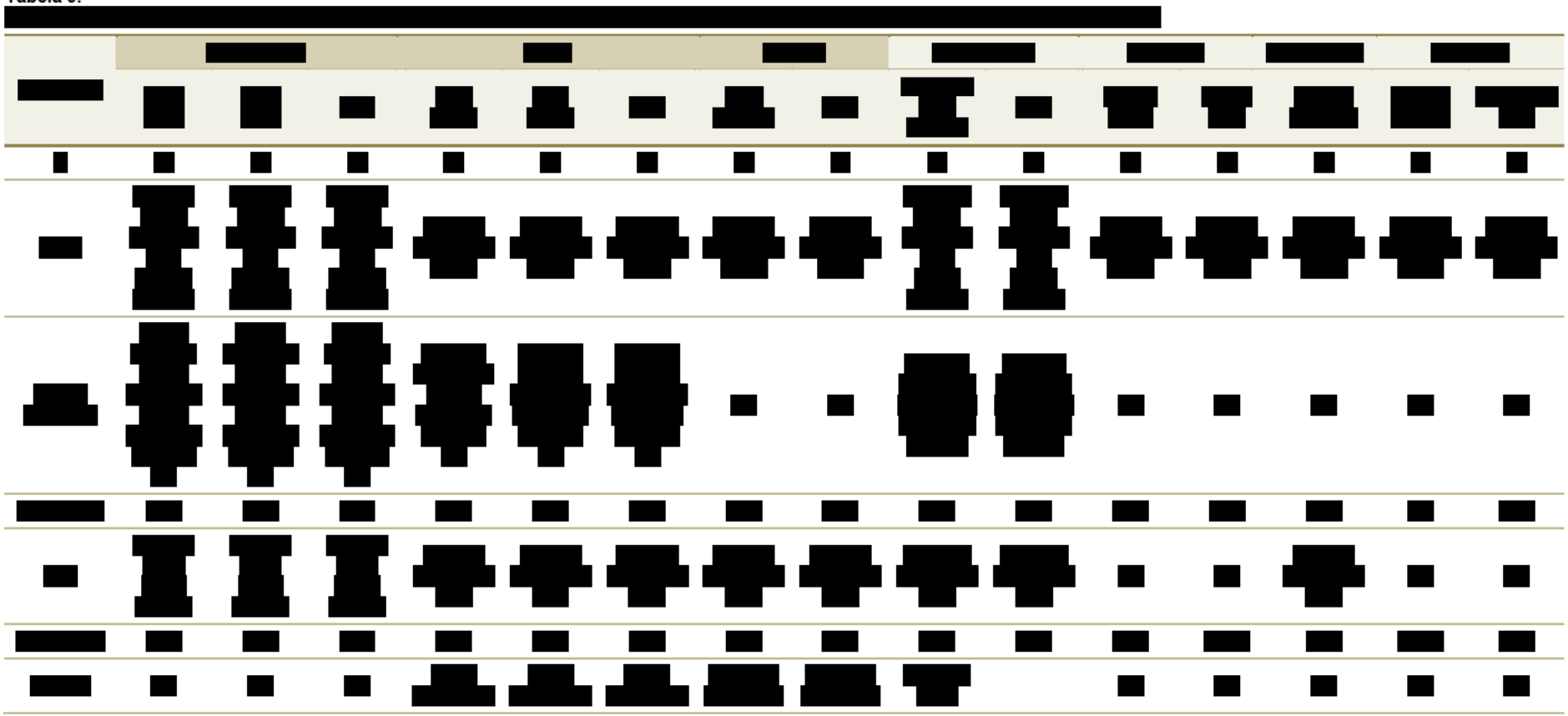
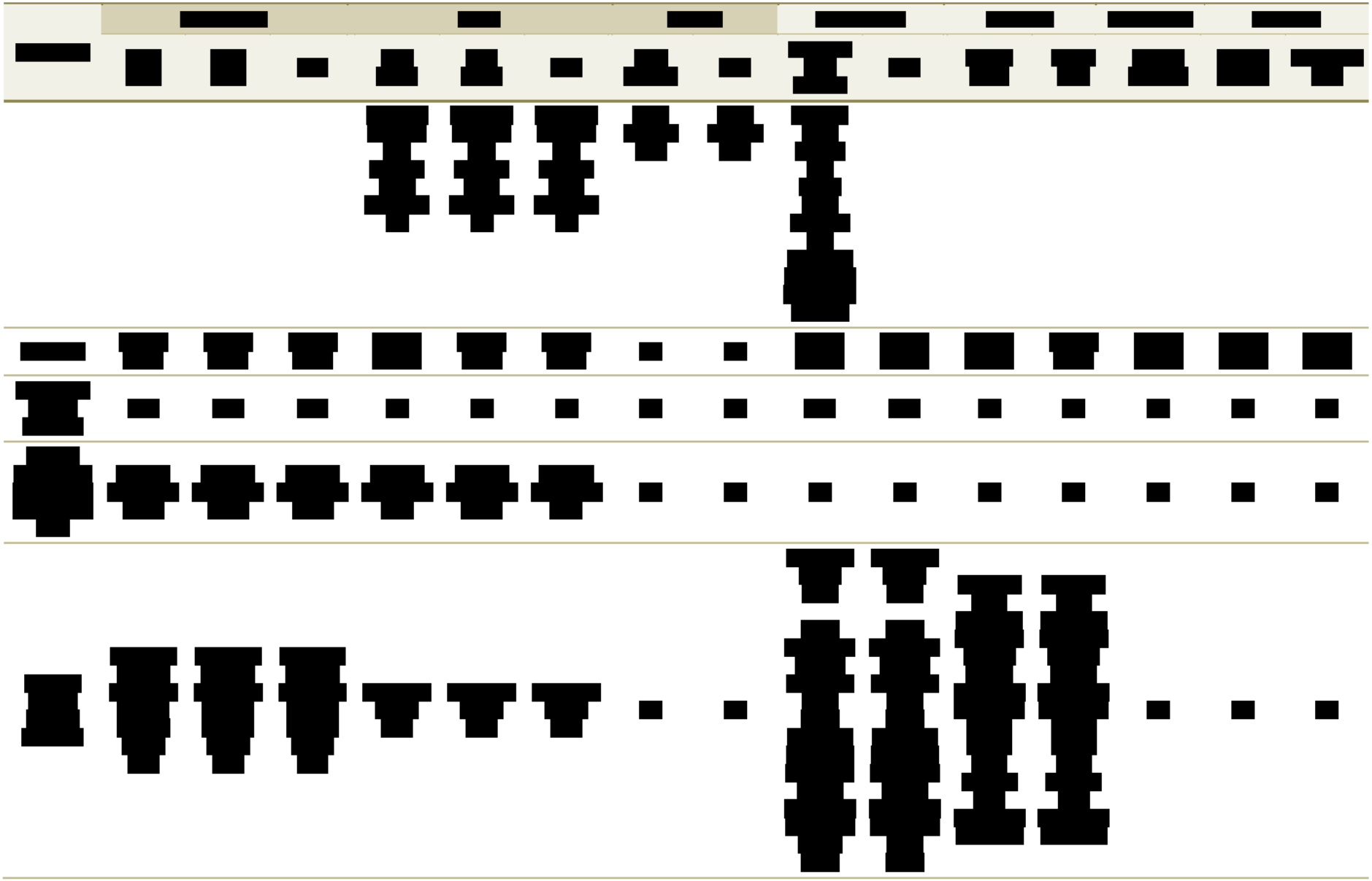


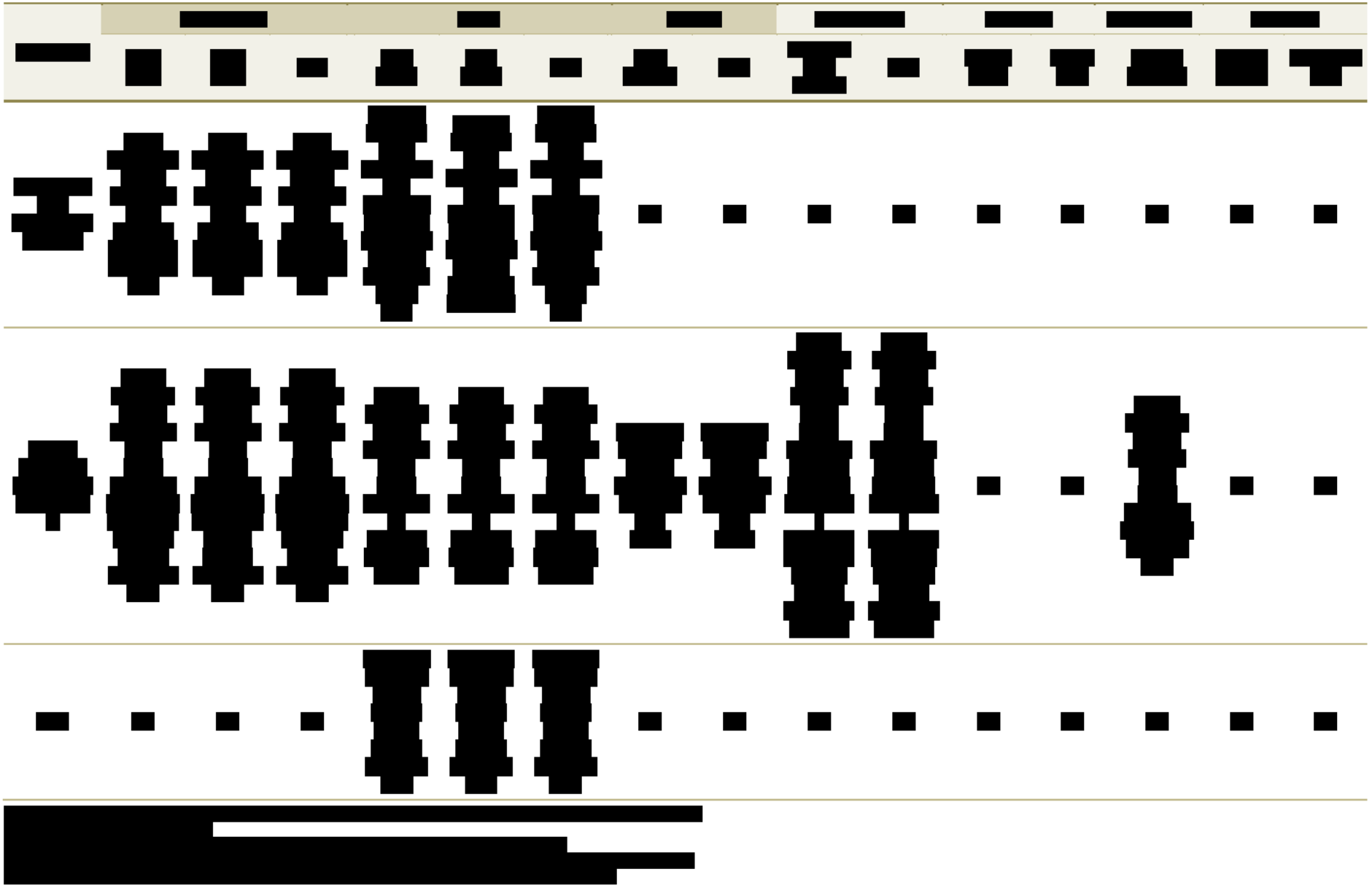


Tabela 9.









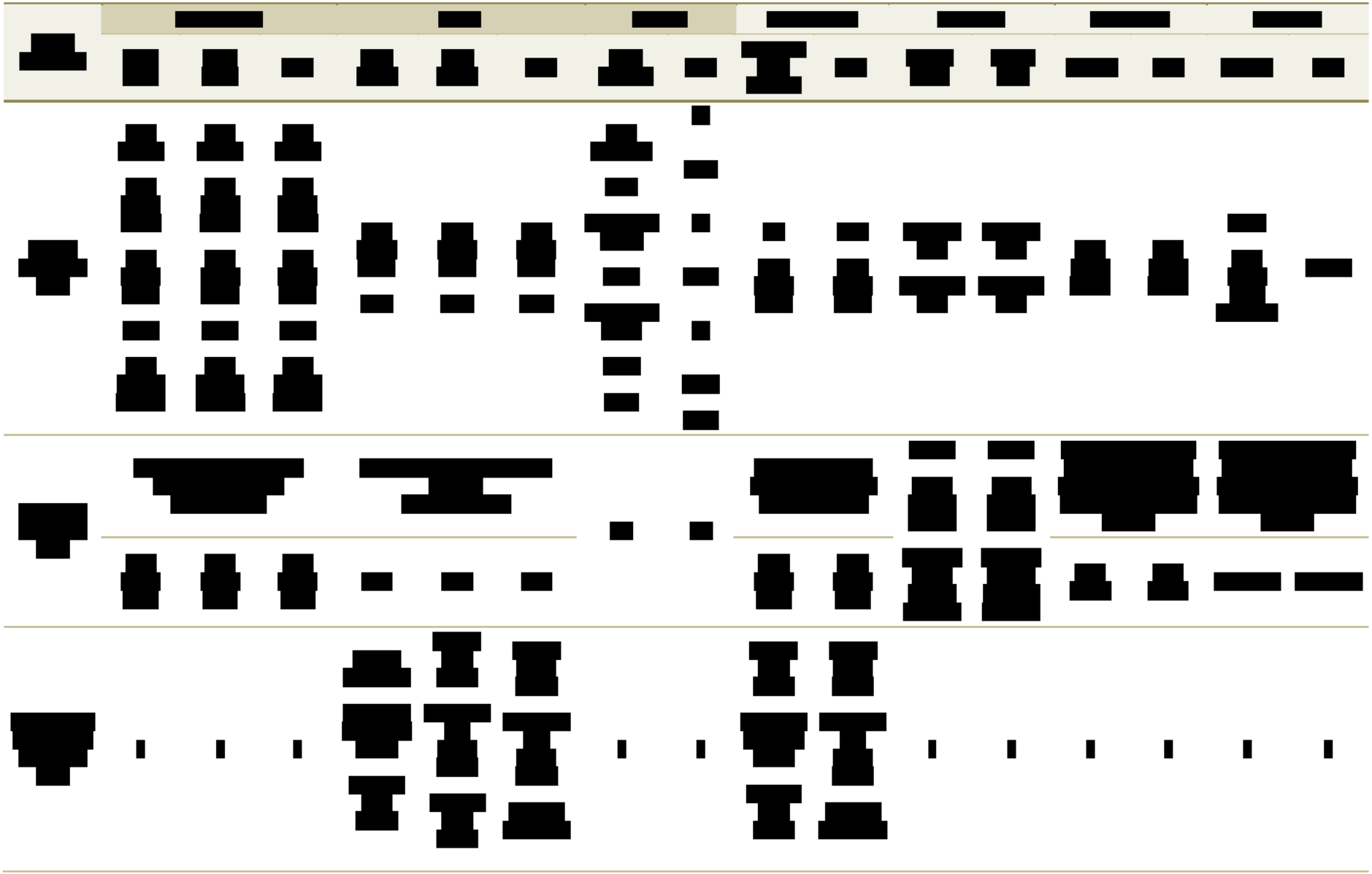
[redacted]

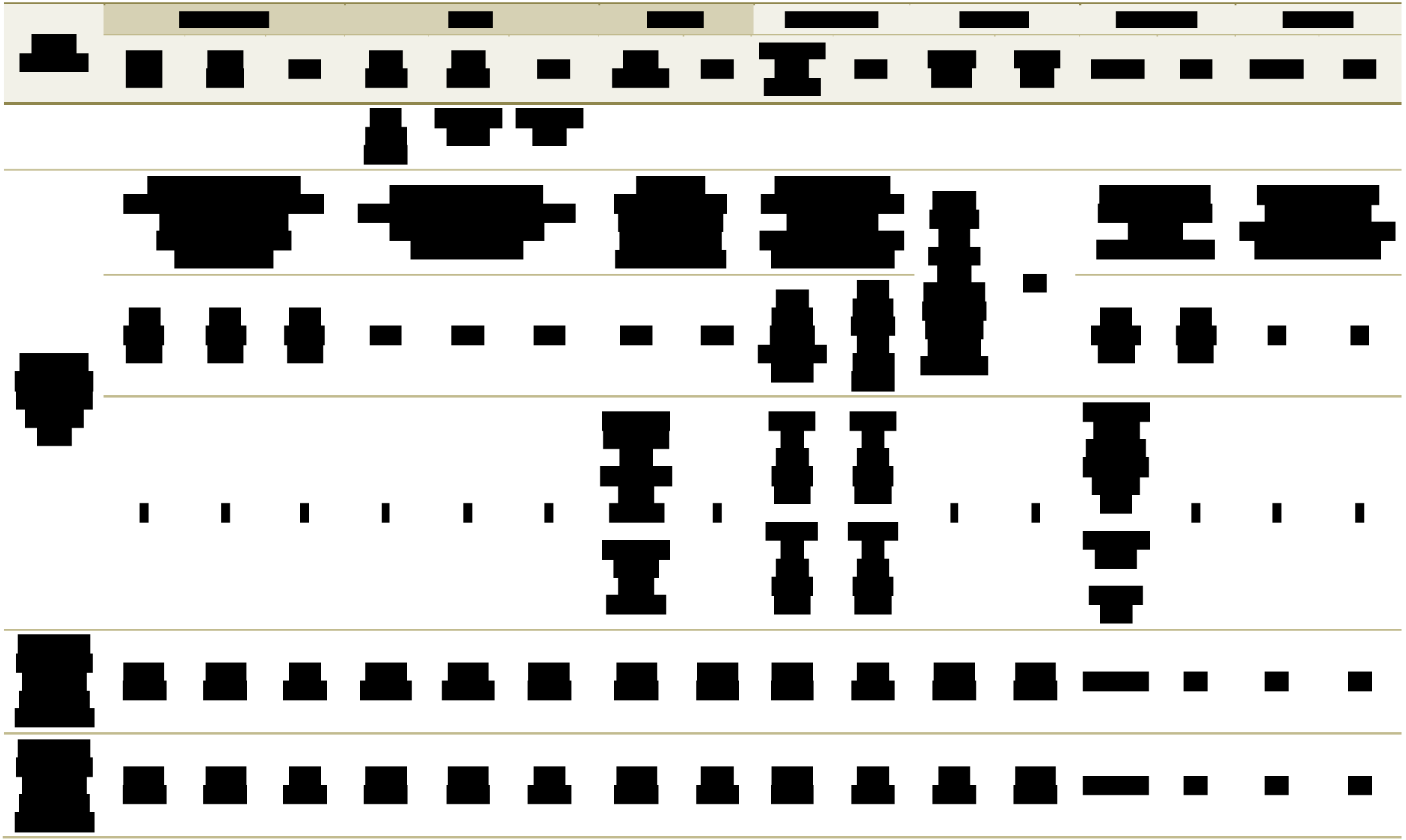
Tabela 10.

[redacted]

Tabela 11.

[redacted]



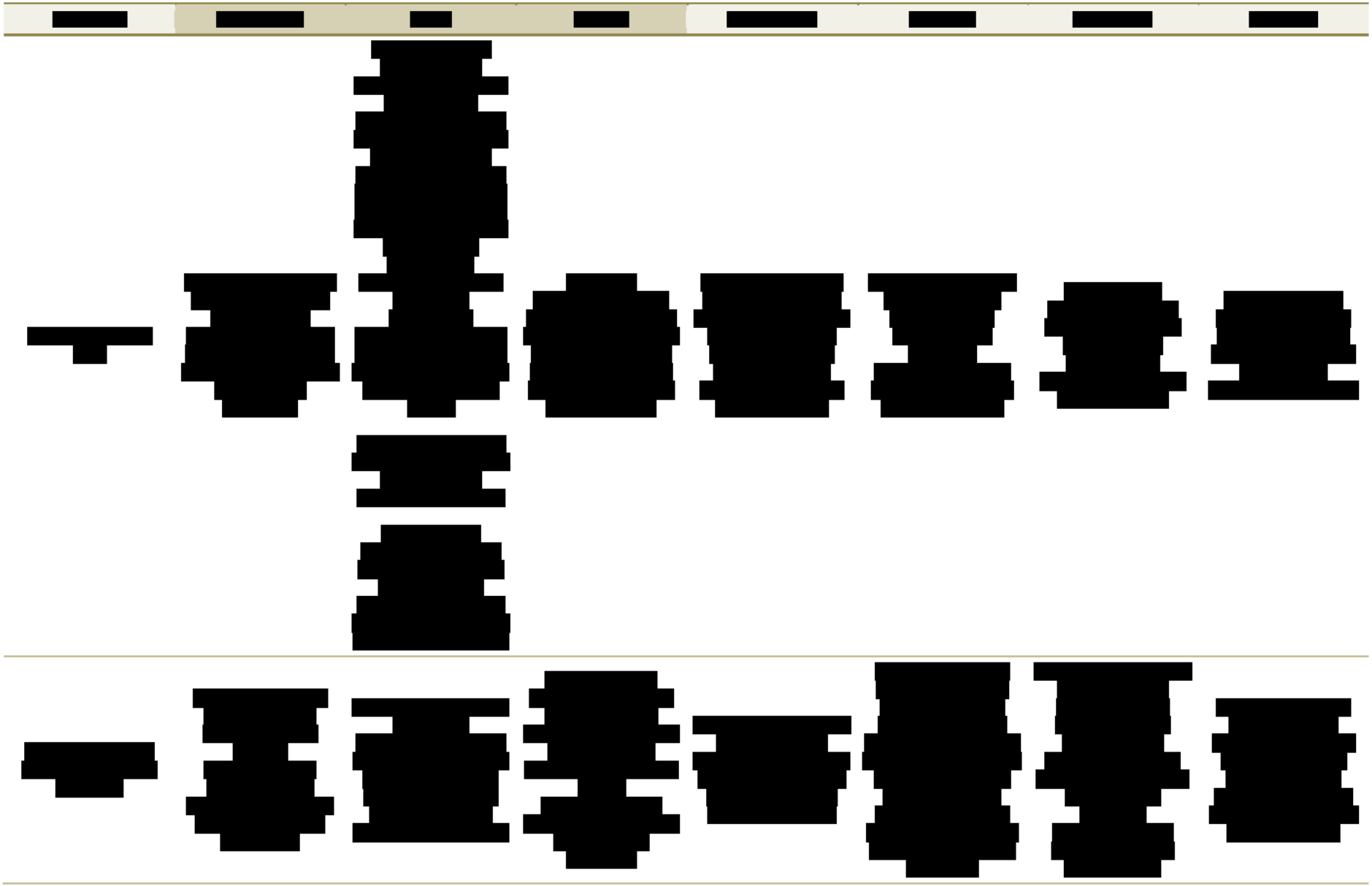


[redacted]

[redacted]

Tabela 12.

[redacted]



[redacted]

Tabela 13. [redacted]

[redacted]

Tabela 14.



5. Wyniki analizy klinicznej

5.1. Skuteczność i bezpieczeństwo terapii (OASIS-HAE, OASIS OLE)

5.1.1. Występowanie napadów HAE

Faza randomizowana badania OASIS-HAE

Donidalorsen podawany co 4 lub 8 tygodni **wiązał się z istotnym statystycznie zmniejszeniem częstości występowania napadów HAE** (liczba potwierdzonych przez badacza napadów HAE w ciągu 4 tygodni) w porównaniu z placebo. W 25-tygodniowym okresie interwencji, wskaźnik napadów HAE był o 81% niższy w grupie leczonej DON Q4W niż w grupie placebo (p <0,001), w okresie stabilizacji efektu leczenia (tygodnie 5–25) redukcja wskaźnika napadów HAE wyniosła aż 87%. Dodatkowo, uzyskano 89% redukcję wskaźnika napadów HAE o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim oraz 92% redukcję wskaźnika napadów HAE wymagających leczenia doraźnego dla porównania DON Q4W vs PLC (Tabela 15, Tabela 16, Wykres 1, Wykres 2, Wykres 3, Wykres 4). Mediana redukcji wskaźnika napadów HAE względem *baseline* wyniosła 90% dla grupy leczonej DON Q4W oraz 83% dla grupy leczonej DON Q8W, podczas gdy w grupie placebo odnotowano spadek jedynie o 16% (Tabela 17).

W trakcie 25-tygodniowego okresu obserwacji zastosowanie donidalorsenu doprowadziło do redukcji wskaźnika napadów krtaniowych o 78% w schemacie dawkowania co 4 tygodnie oraz o 75% w schemacie co 8 tygodni w porównaniu z grupą placebo. Średni wskaźnik napadów obejmujących krtań w czasie leczenia spadł do poziomu 0,01 w obu grupach przyjmujących donidalorsen, podczas gdy w grupie placebo był on pięciokrotnie wyższy i wynosił 0,05 (Tabela 18, Tabela 19).

Tabela 15.
Wskaźnik napadów HAE dla porównania DON Q4W vs PLC oraz DON Q8W vs PLC (OASIS-HAE) [10]

Punkt końcowy	Podanie	DON		PLC		DON vs PLC	
		N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	różnica [95% CI][a]	wartość p
Wskaźnik napadów HAE na 4 tygodnie od 1 tyg. do 25 tyg.	Q4W	45	0,44 [0,27; 0,73]	22	2,26 [1,66; 3,09]	−81 [−89; −65]	<0,001
	Q8W	23	1,02 [0,65; 1,59]			−55 [−74; −22]	0,004
Wskaźnik napadów HAE na 4 tygodnie od 5 tyg. do 25 tyg.[b]	Q4W	45	0,30 [0,15; 0,58]	22	2,25 [1,59; 3,18]	−87 [−94; −72]	<0,001
	Q8W	23	0,90 [0,53; 1,52]			−60 [−79; −25]	0,004

Punkt końcowy	Podanie	DON		PLC		DON vs PLC	
		N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	różnica [95% CI][a]	wartość p
Wskaźnik napadów HAE o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim od 5 tyg. do 25 tyg.[bc]	**Q4W**	45	0,12 [0,04; 0,35]	22	1,15 [0,72; 1,83]	**−89 [−97; −66]**	**<0,001**
	Q8W	23	0,68 [0,37; 1,23]			−41 [−72; 26]	0,173
Wskaźnik napadów HAE wymagających leczenia doraźnego od 5 tyg. do 25 tyg.[b]	**Q4W**	45	0,15 [0,06; 0,39]	22	1,80 [1,23; 2,62]	**−92 [−97; −77]**	**<0,001**
	Q8W	23	0,59 [0,31; 1,15]			**−67 [−85; −29]**	**0,004**

NR – nie raportowano
a) Względne (%) zmniejszenie (95% CI) w porównaniu z placebo.
b) W ChPL począwszy od drugiej dawki (tydzień 4).
c) Umiarkowane: łagodne do umiarkowanego ograniczenie aktywności, pomoc wymagana w pewnym stopniu; ciężkie: znaczące ograniczenie aktywności, wymagana pomoc.

Tabela 16.
Wskaźnik napadów HAE (OASIS-HAE) [26]

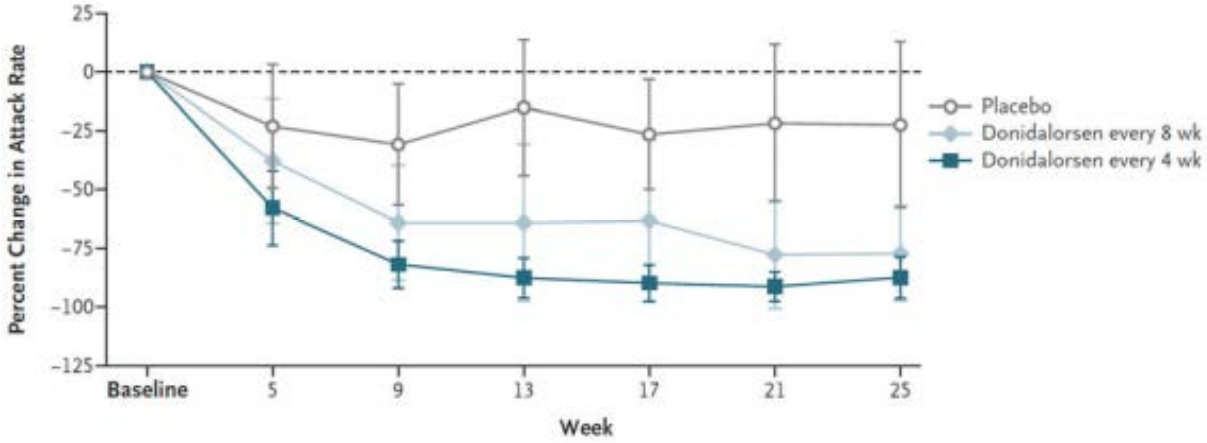
Punkt końcowy	Podanie	DON		PLC	
		N	średnia (SD) / (SEM)	N	średnia (SD) / (SEM)
Wskaźnik napadów HAE od 1 tyg. do 25 tyg.	**Q4W**	45	0,89 (1,851) / (0,276)	22	2,29 (1,807) / (0,385)
	Q8W	23	1,19 (1,629) / (0,340)		
Wskaźnik napadów HAE od 5 tyg. do 25 tyg.	**Q4W**	45	0,75 (1,898) / (0,283)	22	2,32 (1,926) / (0,411)
	Q8W	23	1,09 (1,714) / (0,357)		
Wskaźnik napadów HAE o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim od 5 tyg. do 25 tyg.	**Q4W**	45	0,37 (1,026) / (0,153)	22	1,35 (1,707) / (0,364)
	Q8W	23	0,90 (1,617) / (0,337)		
Wskaźnik napadów HAE wymagających leczenia doraźnego od 5 tyg. do 25 tyg.	**Q4W**	45	0,46 (1,290) / (0,192)	22	1,88 (1,834) / (0,391)
	Q8W	23	0,94 (1,688) / (0,352)		

SEM (ang. *standard error of the mean*) – błąd standardowy średniej

Tabela 17.
Redukcja względem baseline wskaźnika napadów HAE do 25 tygodni leczenia (OASIS-HAE) [10]

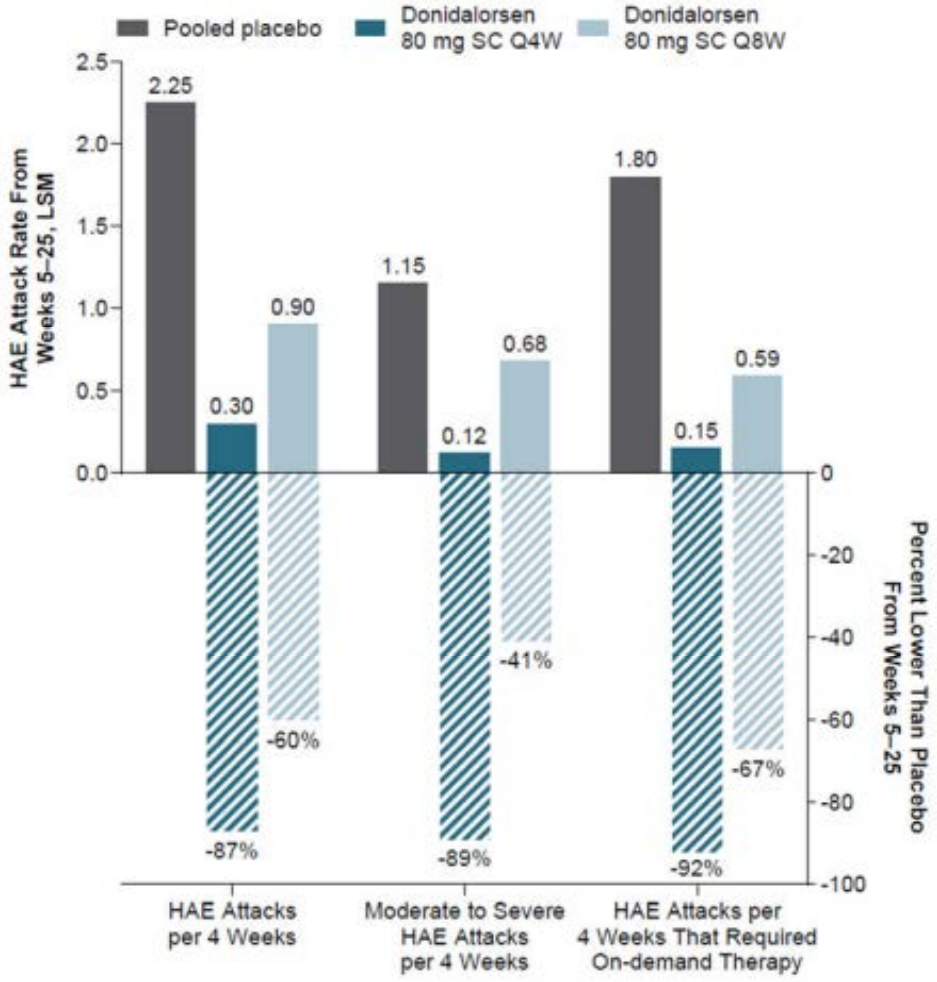
Punkt końcowy	Podanie	DON		PLC	
		N	mediana	N	mediana
Redukcja względem baseline wskaźnika napadów HAE	**Q4W**	45	–90%	22	–16%
	Q8W	23	–83%		

Wykres 1.
Zmiana wskaźnika napadów HAE (OASIS-HAE)



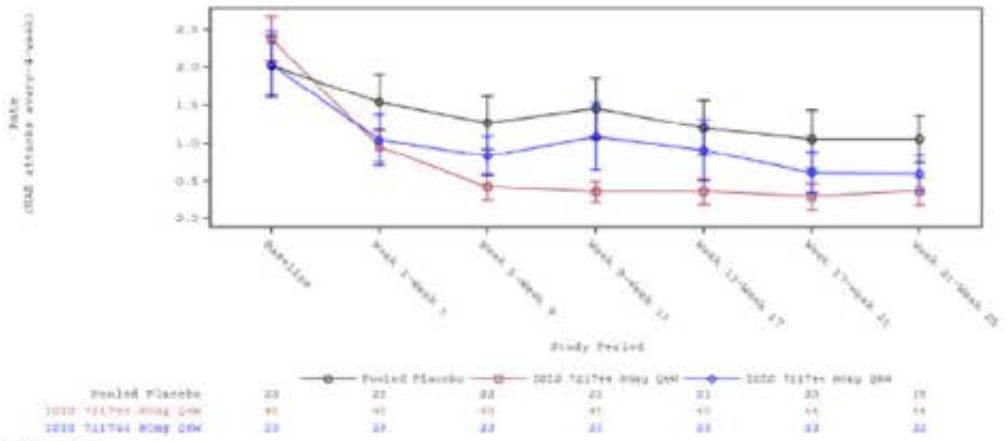
Źródło: Riedl 2024a [10].

Wykres 2.
Zmiana wskaźnika napadów HAE w okresie stabilizacji efektu leczenia (tygodnie 5–25) (OASIS-HAE)



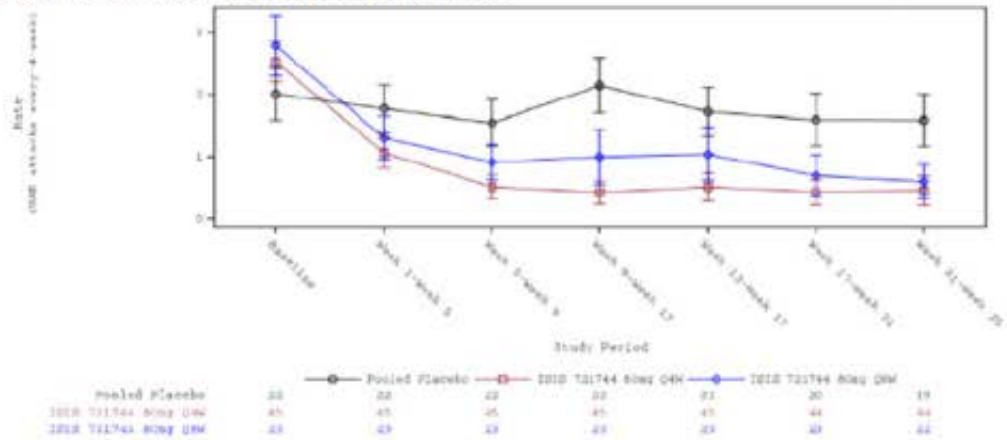
Źródło: Riedl 2024a [10].

Wykres 3.
Wskaźnik napadów HAE o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim



Źródło: EMA EPAR [26].

Wykres 4.
Wskaźnik napadów HAE wymagających leczenia doraźnego



Źródło: EMA EPAR [26].

Tabela 18.
Wskaźnik napadów HAE obejmujących krtań (OASIS-HAE) [10]

Punkt końcowy	Podanie	DON		PLC		DON vs PLC	
		N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	różnica [95% CI]	wartość p
Wskaźnik napadów HAE obejmujących krtań od 1 tyg. do 25 tyg.	Q4W	45	0,01 [0,003; 0,052]	22	0,05 [0,020; 0,142]	bd	bd
	Q8W	23	0,01 [0,002; 0,114]			bd	bd

Tabela 19.
Odsetek pacjentów z napadami HAE obejmującymi krtań (OASIS-HAE) [10]

Punkt końcowy	Podanie	DON	PLC	DON vs PLC	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI][a]	RD/NNT/NNH [95% CI][a]
Wystąpienie napadów HAE obejmujących krtań od 1 tyg. do 25 tyg.	Q4W	2/45 (4%)	5/22 (23%)	**0,20 [0,04; 0,93]**	-0,18 [-0,37; 0,002]
	Q8W	1/23 (4%)		0,19 [0,02; 1,51]	-0,18 [-0,38; 0,01]

a) Obliczenia własne.

Otwarte badanie przedłużone (OASIS Plus OLE)

W ramach przedłużenia badania OASIS-HAE trwającego 52 tygodnie (OASIS OLE, ang. *open-label extension*) redukcja względem *baseline* (z badania OASIS-HAE) wskaźnika napadów HAE wyniosła ≥94% w obu grupach. Wskaźnik występowania napadów HAE utrzymywał się na podobnym, niskim poziomie w grupie leczonej DON Q4W oraz DON Q8W (Tabela 20, Tabela 21, Wykres 5, Wykres 6).

Co istotne, znaczne redukcje wskaźnika napadów HAE obserwowano w każdej z podgrup wyszczególnionych ze względu na liczbę napadów wyjściowo (tygodnie 0–52) średnia zmiana wyniosła –94,5% w podgrupie ≤2 ataków wyjściowo, –94,6% w podgrupie >2 do 5 ataków wyjściowo oraz –90,5% w podgrupie >5 ataków wyjściowo. Podobne wyniki w podgrupach uzyskano w okresie stabilizacji efektu leczenia (tygodnie 4–52) średnia zmiana wyniosła –95,3% w podgrupie ≤2 ataków wyjściowo, –94,8% w podgrupie >2 do 5 ataków wyjściowo oraz –90,3% w podgrupie >5 ataków wyjściowo [41].

Tabela 20.
Redukcja względem baseline wskaźnika napadów HAE (OASIS Plus OLE) [26, 36, 37]

Punkt końcowy	DON Q4W		DON Q8W		Ogółem	
	N	średnia [95% CI]	N	średnia [95% CI]	N	średnia [95% CI]
Analiza po 52 tygodniach[a]						
Redukcja względem baseline wskaźnika napadów HAE	69	–94% [bd]	14	–95% [bd]	83	–94% [bd]
Redukcja względem baseline wskaźnika napadów HAE o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim[b]	69	–94% [bd]	14	–91% [bd]	83	–94% [bd]
Redukcja względem baseline wskaźnika napadów HAE wymagających leczenia doraźnego[b]	69	–93% [bd]	14	–97% [bd]	83	–94% [bd]
Analiza po 16 tygodniach						
Redukcja względem baseline wskaźnika napadów HAE	69	–93,33% [–96,26; –90,40]	14	–92,01% [–100,81; –83,20]	83	–93,11% [–95,87; –90,34]
Redukcja względem baseline wskaźnika napadów HAE o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim	69	–94,01% [–96,88; –91,13]	14	–88,18% [–97,97; –78,40]	83	bd

a) Redukcja względem baseline wskaźnika napadów HAE była widoczna niezależnie od interwencji bądź kontroli otrzymywanej w badaniu OASIS-HAE (–90% DON Q4W, –96% DON Q8W, –99% PLC).
b) w tygodniach 4–52.

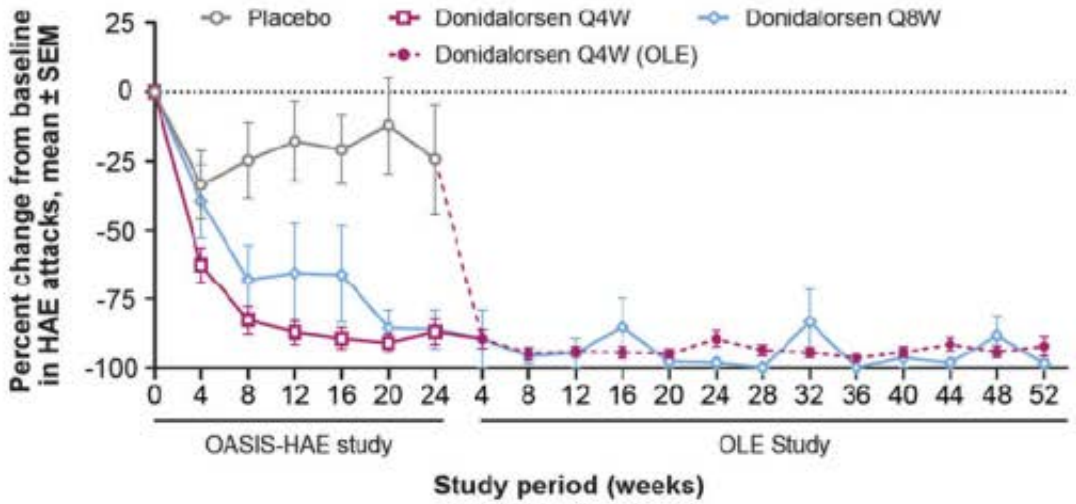
Tabela 21.
Wskaźnik napadów HAE (OASIS Plus OLE) [36]

Punkt końcowy	DON Q4W		DON Q8W		Ogółem	
	N	średnia (SD) / (SEM)	N	średnia (SD) / (SEM)	N	średnia (SD) / (SEM)
Wskaźnik napadów HAE w tygodniach 1–53	69	0,3 (0,45) / (bd)[a]	14	0,1 (0,10) / (bd)[a]	83	0,22 (0,41) / (0,05)
Wskaźnik napadów HAE w tygodniach 4–52	69	0,2 (0,45) / (0,05)	14	0,1 (0,11) / (0,03)	83	bd

Punkt końcowy	DON Q4W		DON Q8W		Ogółem	
	N	średnia (SD) / (SEM)	N	średnia (SD) / (SEM)	N	średnia (SD) / (SEM)
Wskaźnik napadów HAE o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w tygodniach 4–52	69	0,2 (0,39) / (bd)	14	0,1 (0,10) / (bd)	83	0,2 (0,36) / (bd)
Wskaźnik napadów HAE wymagających leczenia doraźnego w tygodniach 4–52	69	0,2 (0,45) / (0,05)	14	0,1 (0,10) / (0,03)	83	0,2 (0,41) / (bd)

a) w tygodniach 0–52

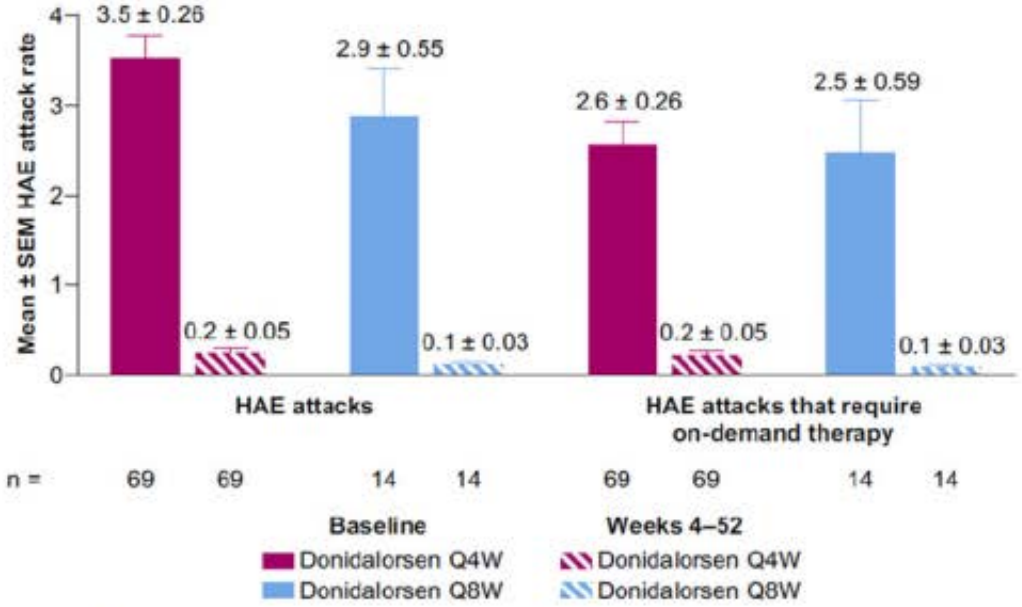
Wykres 5.
Zmiana wskaźnika napadów HAE (OASIS Plus OLE)



Placebo, n =	19	19	19	19	18	17	16														
Doni 80 mg Q4W, n =	44	44	44	44	44	43	43	69	69	68	68	68	68	68	68	66	65	62	61	61	
Doni 80 mg Q8W, n =	20	20	20	20	20	20	19	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	

Źródło: Tachdjian 2025 [37].

Wykres 6.
Wskaźnik napadów HAE w tygodniach 4–52 (OASIS Plus OLE)



Źródło: Lumry 2026 [36].

5.1.2. Odpowiedź kliniczna

Faza randomizowana badania OASIS-HAE

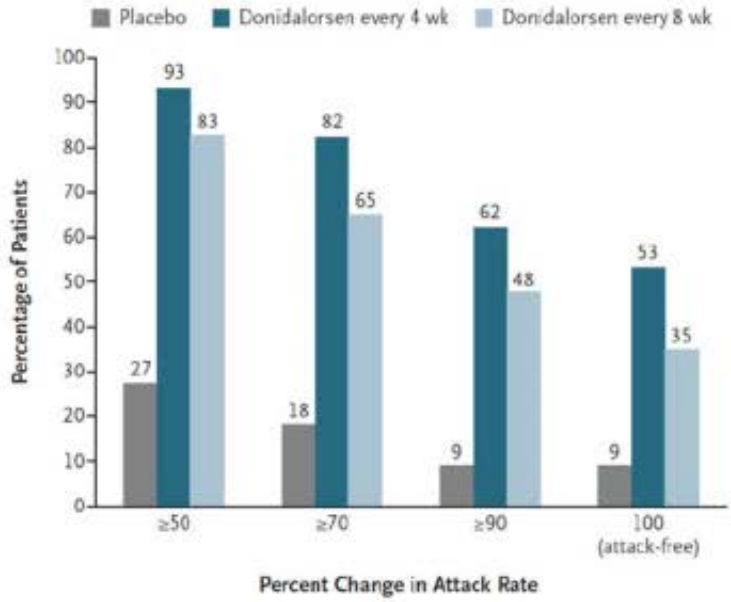
Odsetek pacjentów ze znaczącą odpowiedzią kliniczną, tj. redukcją wskaźnika napadów ≥70% względem wartości wyjściowej w okresie stabilizacji efektu leczenia (tygodnie 5–25), wyniósł 82% pacjentów w grupie DON Q4W oraz 65% pacjentów w grupie DON Q8W. Wartość ilorazu szans wskazała na **istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania znaczącej odpowiedzi klinicznej na leczenie w grupie pacjentów leczonych donidalorsenem w porównaniu z placebo** (DON Q4W: OR [95% CI] = 35 [7; 165]; p <0,001; DON Q8W: OR [95% CI] = 9 [2; 41]; p = 0,004). Dodatkowo, 53% pacjentów przyjmujących lek co 4 tygodnie nie miało żadnego napadu HAE, w porównaniu do zaledwie 9% w grupie placebo, a prawdopodobieństwo uzyskania stanu wolnego od napadów HAE było istotnie statystycznie wyższe w grupie pacjentów leczonych donidalorsenem Q4W w porównaniu z placebo (DON Q4W: OR [95% CI] = 12 [2; 59]; p = 0,003) (Tabela 22, Wykres 7).

Tabela 22.
Odpowiedź kliniczna dla porównania DON Q4W vs PLC oraz DON Q8W vs PLC (OASIS-HAE) [10]

Punkt końcowy	Podanie	DON	PLC	DON vs PLC	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI][a]	RD/NNT/NNH [95% CI][a]
Redukcja wskaźnika napadów ≥50% od 5 tyg. do 25 tyg.	**Q4W**	42/45 (93%)	6/22 (27%)	**3,42 [1,72; 6,80][b]**	**NNT = 2 [2; 3]**
	Q8W	19/23 (83%)		**3,03 [1,49; 6,15][c]**	**NNT = 2 [2; 4]**
Redukcja wskaźnika napadów ≥70% od 5 tyg. do 25 tyg.	**Q4W**	37/45 (82%)	4/22 (18%)	**4,52 [1,84; 11,09][d]**	**NNT = 2 [2; 3]**
	Q8W	15/23 (65%)		**3,59 [1,41; 9,14][e]**	**NNT = 3 [2; 5]**
Redukcja wskaźnika napadów ≥90% od 5 tyg. do 25 tyg.	**Q4W**	28/45 (62%)	2/22 (9%)	**6,84 [1,79; 26,16][f]**	**NNT = 2 [2; 3]**
	Q8W	11/23 (48%)		**5,26 [1,31; 21,09][g]**	**NNT = 3 [2; 7]**
Odsetek pacjentów całkowicie wolnych od napadów od 5 tyg. do 25 tyg.	**Q4W**	24/45 (53%)	2/22 (9%)	**5,87 [1,52; 22,62][h]**	**NNT = 3 [2; 4]**
	Q8W	8/23 (35%)		3,83 [0,91; 16,07][i]	0,26 [0,03; 0,49]

a) Obliczenia własne.
b) W publikacji Riedl 2024a przedstawiono wartość OR [95% CI] = 310 [12; 8280]; wartość p – nie raportowano.
c) W publikacji Riedl 2024a przedstawiono wartość OR [95% CI] = 15 [3; 69]; wartość p – nie raportowano.
d) W publikacji Riedl 2024a przedstawiono wartość OR [95% CI] = 35 [7; 165]; wartość p <0,001.
e) W publikacji Riedl 2024a przedstawiono wartość OR [95% CI] = 9 [2; 41]; wartość p = 0,004.
f) W publikacji Riedl 2024a przedstawiono wartość OR [95% CI] = 17 [3; 86]; wartość p – nie raportowano.
g) W publikacji Riedl 2024a przedstawiono wartość OR [95% CI] = 9 [2; 49]; wartość p – nie raportowano.
h) W publikacji Riedl 2024a przedstawiono wartość OR [95% CI] = 12 [2; 59]; wartość p = 0,003.
i) W publikacji Riedl 2024a przedstawiono wartość OR [95% CI] = 3 [0,5; 23]; wartość p – nieistotna statystycznie.

Wykres 7.
Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną (OASIS-HAE)



Źródło: Riedl 2024a [10].

Otwarte badanie przedłużone (OASIS Plus OLE)

W ramach przedłużenia badania OASIS-HAE trwającego 52 tygodnie (OASIS OLE, ang. *open-label extension*) większość pacjentów w obu grupach osiągnęło odpowiedź kliniczną (Tabela 23, Tabela 24, Wykres 8).

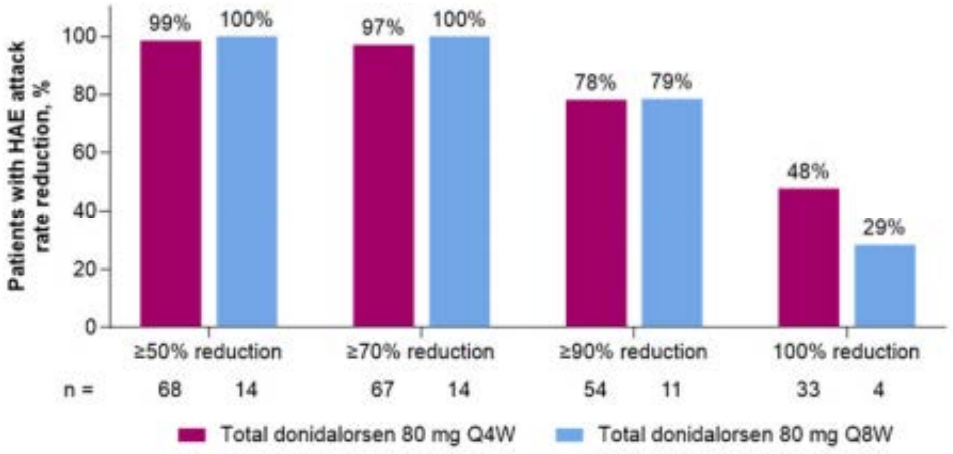
Tabela 23.
Odpowiedź kliniczna – analiza po 52 tygodniach (OASIS Plus OLE) [36]

Punkt końcowy	Q4W	Q8W
	n/N (%)	n/N (%)
Redukcja wskaźnika napadów ≥50%	68/69 (99%)	14/14 (100%)
Redukcja wskaźnika napadów ≥70%	67/69 (97%)	14/14 (100%)
Redukcja wskaźnika napadów ≥90%	54/69 (78%)	11/14 (79%)
Odsetek pacjentów całkowicie wolnych od napadów	33/69 (48%)	4/14 (29%)

Tabela 24.
Okres bez napadów HAE– analiza po 52 tygodniach (OASIS Plus OLE) [36]

Punkt końcowy	Q4W	Q8W	ogółem
	mediana (zakres)	mediana (zakres)	mediana (zakres)
Najdłuższy czas bez napadów HAE	282,3 dni (28,0–379,1)	289,0 dni (129,6–370,8)	282,3 dni (28,0–379,1)

Wykres 8.
Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną (OASIS Plus OLE)



Źródło: Lumry 2026 [36].

5.1.3. Kontrola choroby

Faza randomizowana badania OASIS-HAE

W badaniu OASIS-HAE ocena stopnia kontroli choroby stanowiła drugorzędowy punkt końcowy, mierzony za pomocą zwalidowanego testu kontroli obrzęku naczynioruchowego (AECT). Skala tego narzędzia, oparta na wynikach raportowanych przez pacjentów, mieści się w zakresie od 0 do 16 punktów, przy czym uzyskanie wyniku wynoszącego ≥10 punktów jest definiowane jako osiągnięcie dobrze kontrolowanej choroby.

Analiza przeprowadzona w 25. tygodniu leczenia wykazała, że stosowanie donidalorsenu w schemacie dawkowania Q4W prowadzi do znaczącej poprawy w tym obszarze. Zgodnie z wynikami badania OASIS-HAE, aż 91% pacjentów w grupie Q4W oraz 74% w grupie Q8W raportowało dobrze kontrolowaną chorobę, w porównaniu do 41% osób otrzymujących placebo. Za próg klinicznie istotnej poprawy (MCID) przyjęto wzrost wyniku o co najmniej 3 punkty. **Kryterium klinicznie istotnej poprawy (MCID) spełniło 90% uczestników w grupie DON Q4W oraz 68% w grupie DON Q8W**, wobec 40% w grupie kontrolnej. Uzyskanie całkowitej kontroli choroby, definiowanej jako osiągnięcie maksymalnego wyniku AECT 16 punktów, dotyczyło 51% pacjentów w grupie Q4W oraz 48% w grupie Q8W, co stanowiło statystycznie większy odsetek niż 18% odnotowane w grupie placebo.

Analiza zmian średnich metodą najmniejszych kwadratów od stanu wyjściowego do 24. tygodnia wykazała, że **stosowanie donidalorsenu prowadzi do istotnej statystycznie poprawy kontroli choroby w obu schematach dawkowania**. W grupie przyjmującej lek co 4 tygodnie (Q4W) odnotowano wzrost wyniku AECT o 7,2 punktu, a w grupie DON Q8W o 5,2 punktu, podczas gdy w grupie placebo zmiana wyniosła zaledwie 1,2 punktu. Różnice względem placebo były znaczące i wyniosły odpowiednio 6,0 punktu dla schematu Q4W oraz 4,1 punktu dla Q8W, w obu przypadkach

przekraczając próg MCID. Uzyskane rezultaty wskazują na istnienie znacznej korzyści klinicznej z terapii donidalorsenem (Tabela 25, Tabela 26, Tabela 27, Wykres 9).

Tabela 25.
Kontrola choroby dla porównania DON Q4W vs PLC oraz DON Q8W vs PLC (OASIS-HAE) [10, 11]

Punkt końcowy	Podanie	DON	PLC	DON vs PLC	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI][a]	RD/NNT/NNH [95% CI][a]
Dobrze kontrolowana choroba zgodnie z wynikiem AECT ≥10 punktów do 25 tyg.[b]	**Q4W**	41/45 (91%)	9/22 (41%)	**2,23 [1,34; 3,71][c]**	**NNT = 2 [2; 4]**
	Q8W	17/23 (74%)		**1,81 [1,03; 3,16][d]**	**NNT = 4 [2; 18]**
Istotna klinicznie poprawa kontroli choroby (MCID), zmiana wyniku AECT ≥3 punktów w 24 tyg.	**Q4W**	37/41 (90%)	8/20 (40%)	**2,26 [1,31; 3,90][e]**	**NNT = 2 [2; 4]**
	Q8W	15/22 (68%)		1,70 [0,93; 3,13][f]	0,28 [-0,01; 0,57]
Całkowita kontrola choroby, uzyskanie wyniku AECT = 16 punktów w 24 tyg.	**Q4W**	23/45 (51%)	4/22 (18%)	**2,81 [1,11; 7,13][g]**	**NNT = 4 [2; 9]**
	Q8W	11/23 (48%)		2,63 [0,98; 7,04][h]	**NNT = 4 [2; 28]**

AECT (ang. *Angioedema Control Test*) – test kontroli obrzęku naczynioruchowego
MCID (ang. *minimum clinically important difference*) – minimalna klinicznie istotna różnica; w przypadku AECT ustalona na poziomie 3 punktów. W ocenie odpowiedzi na leczenie, na potrzeby analizy, pacjenci, którzy zaprzestali przyjmowania terapii przed zakończeniem okresu leczenia ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych lub zdefiniowanego braku skuteczności zostali uznani za nieodpowiadających na leczenie; pacjenci, którzy zaprzestali przyjmowania terapii przed zakończeniem okresu leczenia z innych powodów zostali przypisani jako brakujące dane.
a) Obliczenia własne.
b) W publikacji Riedl 2024a wyniki zostały przedstawiane w tygodniu 25., a w publikacji Riedl 2025a – w tygodniu 24.
c) W publikacji Riedl 2024a przedstawiono wartość OR [95% CI] = 14,8 [3,9; 56,1], wartość p – brak danych.
d) W publikacji Riedl 2025a przedstawiono wartość OR [95% CI] = 4,1 [1,2; 14,4], wartość p = 0,028.
e) W publikacji Riedl 2025a przedstawiono wartość OR [95% CI] = 13,9 [3,4; 56,4], wartość p <0,001.
f) W publikacji Riedl 2025a przedstawiono wartość OR [95% CI] = 3,0 [0,8; 11,2], wartość p = 0,098.
g) W publikacji Riedl 2025a przedstawiono wartość OR [95% CI] = 4,7 [1,4; 16,1], wartość p = 0,014.
h) W publikacji Riedl 2025a przedstawiono wartość OR [95% CI] = 4,1 [1,1; 16,0], wartość p = 0,041.

Tabela 26.
Ocena stopnia kontroli choroby za pomocą testu AECT (OASIS-HAE) [11]

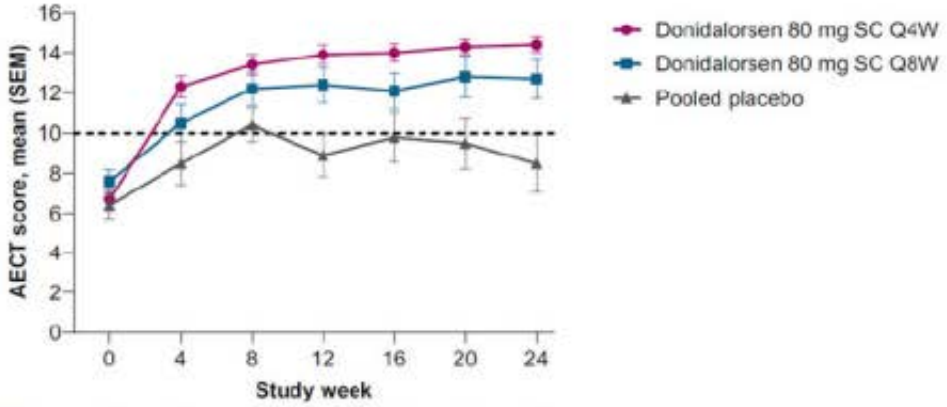
Punkt końcowy	Podanie	DON		PLC		DON vs PLC	
		N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	różnica [95% CI]	wartość p
Zmiana względem baseline łącznego wyniku AECT do 24 tyg.	**Q4W**	42	7,2 [5,9; 8,4][a]	17	1,2 [−0,7; 3,0]	6,0 [bd]	**<0,001**
	Q8W	22	5,2 [3,4; 7,0][a]			4,1 [bd]	**0,003**

a) Istotna klinicznie poprawa łącznego wyniku AECT (MCID (ang. *minimum clinically important difference*) – minimalna klinicznie istotna różnica ustalona na poziomie 3 punktów).

Tabela 27.
Ocena stopnia kontroli choroby za pomocą testu AECT – średnie wyniki wyjściowo i po 24 tygodniach (OASIS-HAE) [11]

Punkt końcowy		DON Q4W		DON Q8W		PLC	
		N	średnia [95% CI]	N	średnia [95% CI]	N	średnia [95% CI]
AECT	**baseline**	43	6,7 [5,7; 7,7]	22	7,6 [6,4; 8,8]	22	6,4 [5,0; 7,8]
	24 tyg.	42	14,4 [13,6; 15,3]	22	12,7 [10,7; 14,7]	17	8,5 [5,5; 11,6]

Wykres 9.
Ocena stopnia kontroli choroby za pomocą testu AECT w kolejnych tygodniach badania OASIS-HAE



Donidalorsen 80 mg SC Q4W *n* =	43	41	42	44	43	43	42
Donidalorsen 80 mg SC Q8W *n* =	22	20	22	23	22	19	22
Pooled placebo *n* =	22	19	22	22	19	19	17

Na wykresie przedstawiono średnie z oceny stopnia kontroli choroby za pomocą testu AECT w kolejnych tygodniach badania OASIS-HAE, ponieważ wartości LSM zostały oszacowane jedynie w momencie baseline i w 24 tygodniu. Linia przerywana oznacza wartość AECT = 10 punktów wskazującą na osiągnięcie dobrze kontrolowanej choroby.
Źródło: Riedl 2025a [11].

Otwarte badanie przedłużone (OASIS Plus OLE)

W 52. tygodniu badania OASIS Plus OLE, odsetek pacjentów z dobrze kontrolowaną chorobą na podstawie wyniku AECT ≥10 punktów, wyniósł 96% w grupie DON Q4W oraz 100% w grupie DON Q8W (Tabela 28, Wykres 10).

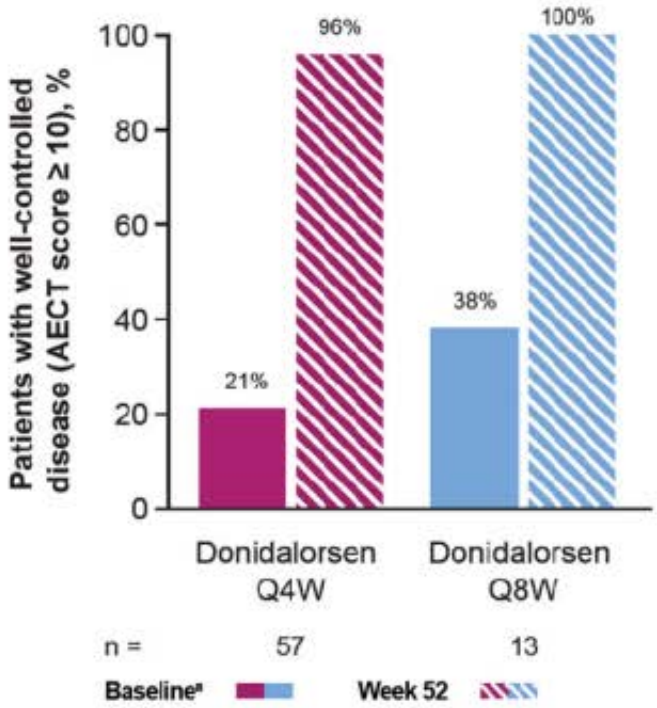
W 24. tygodniu badania OASIS Plus OLE, średni wynik AECT ogółem poprawił się z 6,8 punktów w momencie baseline (badanie OASIS-HAE) do 14,2 punktów (Tabela 27, Wykres 11).

Tabela 28.
Kontrola choroby (OASIS Plus OLE) [27, 38]

Punkt końcowy	DON Q4W	DON Q8W
	n/N (%)	n/N (%)
Analiza po 52 tygodniach		
Dobrze kontrolowana choroba zgodnie z wynikiem AECT ≥10 punktów	55/57 (96%)	13/13 (100%)
Analiza po 24 tygodniach		
Dobrze kontrolowana choroba zgodnie z wynikiem AECT ≥10 punktów	42/46 (91%)	9/9 (100%)

AECT (ang. *Angioedema Control Test*) – test kontroli obrzęku naczynioruchowego

Wykres 10.
Odsetek pacjentów z dobrze kontrolowaną chorobą zgodnie z wynikiem AECT ≥10 punktów w 52. tygodniu (OASIS Plus OLE)



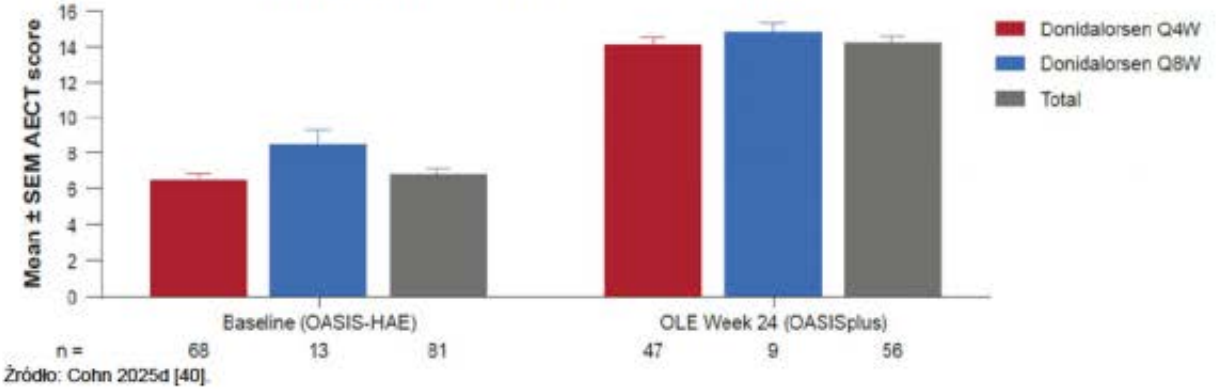
a) Baseline oznacza tydzień 0 w badaniu OASIS-HAE.
Źródło: Tachdjian 2025 [37].

Tabela 29.
Ocena stopnia kontroli choroby za pomocą testu AECT – średnie wyniki wyjściowo (OASIS-HAE) i po 24 tygodniach (OASIS Plus OLE) [40]

Punkt końcowy		DON Q4W		DON Q8W		Ogółem	
		N	średnia (SEM)	N	średnia [95% CI]	N	średnia [95% CI]
AECT	baseline	68	6,5 (0,37)	13	8,5 (0,81)	81	6,8 (0,34)
	24 tyg.	47	14,1 (0,42)	9	14,8 (0,57)	56	14,2 (0,36)

SEM (ang. *standard error of the mean*) – błąd standardowy średniej

Wykres 11.
Ocena kontroli choroby z wykorzystaniem kwestionariusza AECT (OASIS Plus OLE)



Źródło: Cohn 2025d [40].

5.1.4. Jakość życia pacjentów

5.1.4.1. AE-QOL

Faza randomizowana badania OASIS-HAE

W badaniu OASIS-HAE ocena jakości życia pacjentów stanowiła drugorzędowy punkt końcowy i była mierzona za pomocą zwalidowanego kwestionariusza AE-QoL, składającego się z 17 pytań podzielonych na cztery domeny: funkcjonowanie, zmęczenie/nastrój, lęk/wstyd oraz odżywianie. Wyniki w tej skali mieszczą się w przedziale od 0 do 100 punktów, przy czym wynik 100 oznacza najgorszą możliwą jakość życia, zatem spadek punktacji odzwierciedla poprawę stanu pacjenta.

Na początku badania średnie wyniki wyjściowe we wszystkich grupach były zbliżone i wynosiły od 45,4 do 47,2 punktu. Analiza przeprowadzona w 25. tygodniu leczenia wykazała, że **stosowanie donidalorsenu Q4W prowadzi do istotnej statystycznie poprawy jakości życia pacjentów,** objawiającej się spadkiem średniego wyniku uzyskanego metodą najmniejszych kwadratów o 24,8 punktu względem wartości wyjściowej. Różnica ta była o 18,6 punktu większa niż w grupie placebo ($p < 0,001$), co znacząco przekracza próg 6 punktów uznawany za zmianę istotną klinicznie. W grupie przyjmującej **donidalorsen Q8W również odnotowano poprawę jakości życia** – średnia najmniejszych kwadratów AE-QoL zmiany względem punktu wyjściowego zmniejszyła się o 19,9 punktu, co stanowiło różnicę wynoszącą 13,7 punktu na korzyść leku w porównaniu z placebo (nie raportowano wartości p). Zestawienia wyników oceny jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza AE-QoL wskazują na pozytywny wpływ donidalorsenu widoczny we wszystkich czterech analizowanych domenach (funkcjonowanie, zmęczenie/nastrój, lęk/wstyd oraz odżywianie), co przekłada się na wszechstronną poprawę dobrostanu pacjentów z HAE (Tabela 30, Wykres 12, Tabela 31, Wykres 14).

Analiza poszczególnych domen wykazała statystycznie istotną poprawę względem placebo w zakresie funkcjonowania, lęku i wstydu oraz odżywiania w obu grupach otrzymujących donidalorsen. Największe zmiany zaobserwowano w domenie funkcjonowania, gdzie różnica w poprawie względem placebo wyniosła -24,5 punktu dla grupy DON Q4W oraz -16,1 punktu dla grupy DON Q8W, co wskazuje na wyraźną poprawę zdolności pacjentów do wykonywania codziennych czynności. W domenie lęku i wstydu różnica względem placebo wyniosła odpowiednio -23,9 dla schematu DON Q4W oraz -20,1 dla schematu DON Q8W, co sugeruje mniejszy poziom niepokoju i zawstydzenia związanego z napadami. W domenie odżywiania odnotowano różnice na poziomie -15,7 (DON Q4W) oraz -10,7 (DON Q8W), co świadczy o mniejszej liczbie ograniczeń w wyborze pokarmów. W domenie zmęczenia i nastroju odnotowano poprawę punktową w grupach leczonych donidalorsenem, jednak nie różniła się ona istotnie statystycznie od zmian w grupie placebo. Całościowe **wyniki AE-QoL potwierdzają, że donidalorsen skutecznie redukuje wieloaspektowe obciążenie chorobą, znacząco podnosząc jakość życia pacjentów z HAE** (Tabela 30, Wykres 13, Tabela 32).

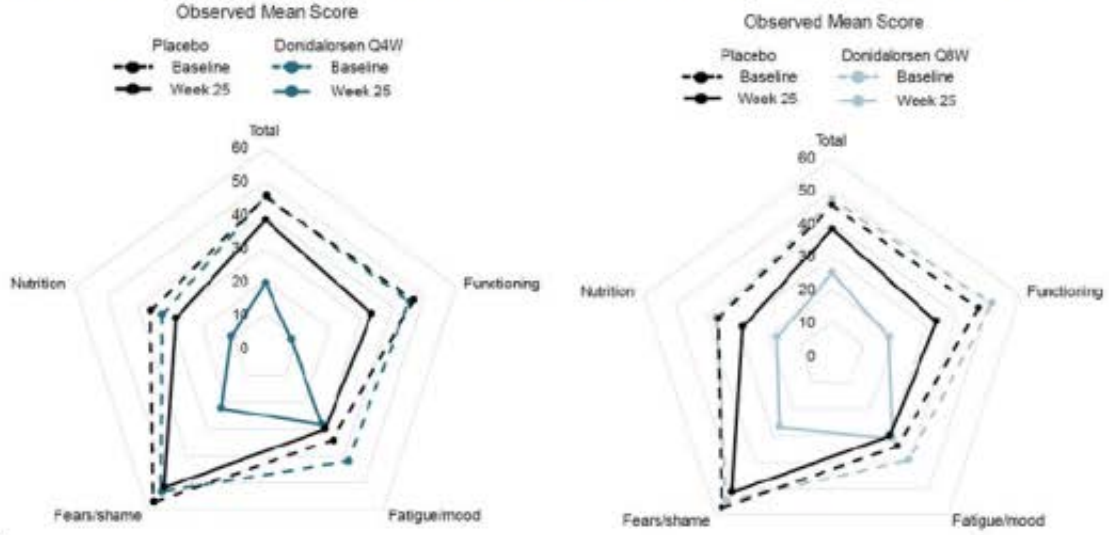
W ramach oceny jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza AE-QoL, największe różnice na korzyść terapii DON Q4W w porównaniu z PLC w 24 tygodniu, stwierdzono w przypadku stwierdzenia przez pacjentów braku wpływu choroby na relacje społeczne, aktywność fizyczną, czas wolny oraz brakiem towarzyszącego uczucia wstydu związanego z przebywaniem w miejscach publicznych (OR ≥7,3, wartość p <0,001) (Tabela 33, Wykres 15).

Tabela 30.
Jakość życia pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym (AE-QoL) (OASIS-HAE) [10, 11, 14]

Punkt końcowy	Podanie	DON		PLC		DON vs PLC	
		N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	różnica [95% CI]	wartość p
Zmiana względem baseline łącznego wyniku AE-QoL do 25 tyg.	**Q4W**	45	−24,8 [bd]	22	−6,2 [bd]	**18,6 [9,5; 27,7]**	**<0,001**
	Q8W	23	−19,9 [bd]			13,7 [3,3; 24,0]	NR
Zmiana względem baseline wyniku AE-QoL w domenie funkcjonowanie do 24 tyg.	**Q4W**	42	bd	18	bd	**−24,5 [−36,4; −12,5]**	**<0,001**
	Q8W	22	bd			**−16,1 [−29,8; −2,4]**	**0,022**
Zmiana względem baseline wyniku AE-QoL w domenie lęk/wstyd do 24 tyg.	**Q4W**	42	bd	18	bd	**−23,9 [−35,8; −12,0]**	**<0,001**
	Q8W	22	bd			**−20,1 [−33,6; −6,7]**	**0,004**
Zmiana względem baseline wyniku AE-QoL w domenie zmęczenie/nastrój do 24 tyg.	**Q4W**	42	bd	18	bd	−8,1 [−19,0; 2,9]	0,147
	Q8W	22	bd			−3,6 [−16,0; 8,7]	0,561
Zmiana względem baseline wyniku AE-QoL w domenie odżywianie do 24 tyg.	**Q4W**	42	bd	18	bd	**−15,7 [−24,9; −6,4]**	**0,001**
	Q8W	22	bd			**−10,7 [−21,3; −0,2]**	**0,046**

NR – nie raportowano, ze względu na przyjętą strategię hierarchicznego testowania statystycznego

Wykres 12.
Łączny wynik kwestionariusza oceny jakości życia z obrzękiem naczynioruchowym (AE-QoL) (OASIS-HAE)



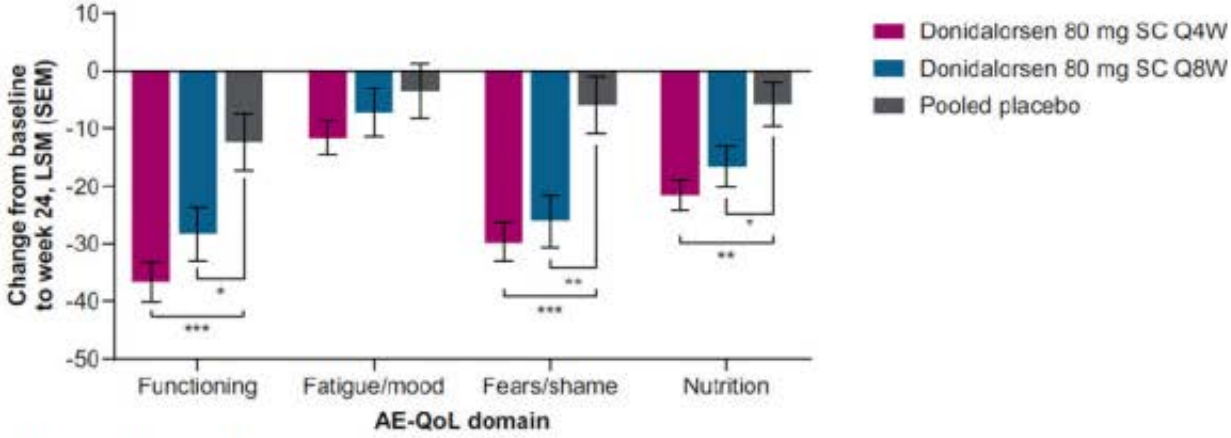
Źródło: Riedl 2024a [10].

Tabela 31.
Zmiana łącznego wyniku AE-QoL (OASIS-HAE) [11, 20]

Punkt końcowy	Podanie	DON	PLC	DON vs PLC	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI][a]	RD/NNT/NNH [95% CI][a]
Istotna klinicznie zmiana łącznego wyniku AE-QoL (≥6 punktów) w 24 tyg.	Q4W	37/42 (88%)	9/20 (45%)	**1,96 [1,19; 3,22][b]**	**NNT = 3 [2; 6]**
	Q8W	15/21 (71%)		1,59 [0,91; 2,76][c]	0,26 [-0,03; 0,56]
Brak wpływu na pogorszenie łącznego wyniku AE-QoL (≤23) w 24 tyg.	Q4W	27/42 (64%)	5/18 (28%)	**2,31 [1,06; 5,04][d]**	**NNT = 3 [2; 9]**
	Q8W	14/22 (64%)		**2,29 [1,02; 5,15][e]**	**NNT = 3 [2; 15]**
Niewielki wpływ na pogorszenie łącznego wyniku AE-QoL (od ≥24 do <39) w 24 tyg.	Q4W	9/42 (21%)	3/18 (17%)	1,29 [0,39; 4,20]	0,05 [-0,16; 0,26]
	Q8W	3/22 (14%)		0,82 [0,19; 3,57]	-0,03 [-0,25; 0,19]
Umiarkowany do znacznego wpływu pogorszenie łącznego wyniku AE-QoL (≥39) w 24 tyg.	Q4W	6/42 (14%)	10/18 (56%)	**0,26 [0,11; 0,60]**	**NNT = 3 [2; 7]**
	Q8W	5/22 (23%)		**0,41 [0,17; 0,98]**	**NNT = 4 [2; 26]**

Liczba pacjentów określona na podstawie odsetków podanych w publikacjach Riedl 2025a oraz Cohn 2025c.
a) Obliczenia własne.
b) W publikacji Riedl 2025a przedstawiono wartość OR [95% CI] = 12,2 [2,8; 54,3], wartość p <0,001.
c) W publikacji Riedl 2025a przedstawiono wartość OR [95% CI] = 3,5 [0,8; 14,3], wartość p = 0,087.
d) W publikacji Cohn 2025c przedstawiono wartość OR [95% CI] = 4,7 [1,5; 17,0], wartość p = 0,012.
e) W publikacji Cohn 2025c przedstawiono wartość OR [95% CI] = 4,5 [1,2; 18,9], wartość p = 0,031.
f) Brak danych na temat wartości OR.

Wykres 13.
Zmiana względem baseline w 24 tygodniu wyników oceny jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza AE-QoL w poszczególnych domenach (OASIS-HAE)



*p <0,05; **p <0,01; ***p <0,001
Źródło: Riedl 2025a [11].

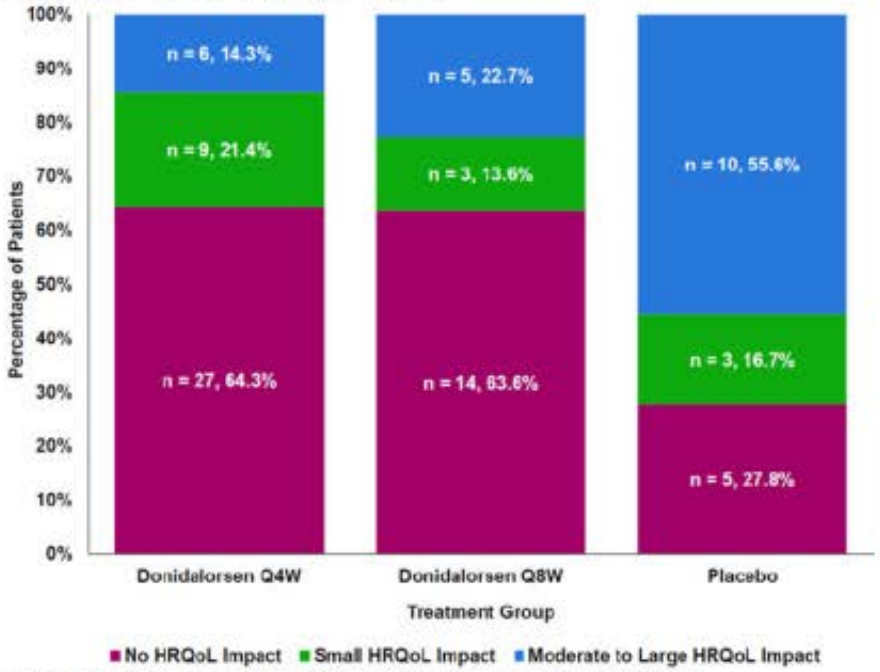
Tabela 32.
Jakość życia pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym (AE-QoL) w poszczególnych domenach (OASIS-HAE) [11]

Punkt końcowy			DON Q4W	DON Q8W	PLC
			średnia [95% CI]	średnia [95% CI]	średnia [95% CI]
AE-QoL	funkcjonowanie	baseline	45,2 [38,4; 52,0]	51,2 [38,9; 63,5]	46,6 [37,9; 55,3]
		24 tyg.	8,0 [3,2; 12,9]	18,2 [6,3; 30,1]	33,3 [18,6; 48,1]
	zmęczenie/nastrój	baseline	41,9 [35,7; 48,2]	39,5 [30,1; 48,9]	34,1 [25,2; 43,0]
		24 tyg.	28,5 [21,9; 35,0]	31,4 [20,6; 42,2]	30,3 [19,9; 40,6]

Punkt końcowy		DON Q4W	DON Q8W	PLC
		średnia [95% CI]	średnia [95% CI]	średnia [95% CI]
lęk/wstyd	baseline	53,2 [46,8; 59,7]	54,8 [44,5; 65,0]	57,0 [45,6; 68,5]
	24 tyg.	22,3 [15,8; 28,8]	27,1 [15,2; 38,9]	51,6 [36,7; 66,6]
odżywianie	baseline	32,7 [26,3; 39,0]	36,9 [23,4; 50,4]	36,4 [26,0; 46,8]
	24 tyg.	11,0 [6,1; 15,9]	17,6 [8,1; 27,1]	28,5 [15,4; 41,6]
ogółem	baseline	45,6 [40,4; 50,8]	47,3 [38,3; 56,4]	45,4 [37,8; 52,9]
	24 tyg.	19,4 [14,7; 24,2]	25,1 [15,3; 34,9]	38,3 [27,3; 49,3]

W publikacji Riedl 2025a nie podano informacji na temat liczby pacjentów (N), u których dostępne były wyniki oceny jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza AE-QoL w poszczególnych domenach. Uwzględniono populację FAS, zdefiniowaną jako wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę interwencji w ramach badania (DON Q4W N = 45, DON Q8W N = 23, PLC N = 22).

Wykres 14.
Wpływ na łączny wynik AE-QoL w 24 tygodniu (OASIS-HAE)



Na potrzeby analiz zmiana łącznego wyniku AE-QoL została sklasyfikowana do następujących kategorii:
– brak wpływu na pogorszenie łącznego wyniku AE-QoL: <24;
– niewielki wpływ na pogorszenie łącznego wyniku AE-QoL: od ≥24 do <39;
– umiarkowany do znacznego wpływu na pogorszenie łącznego wyniku AE-QoL: ≥39.
Źródło: Cohn 2025c [20].

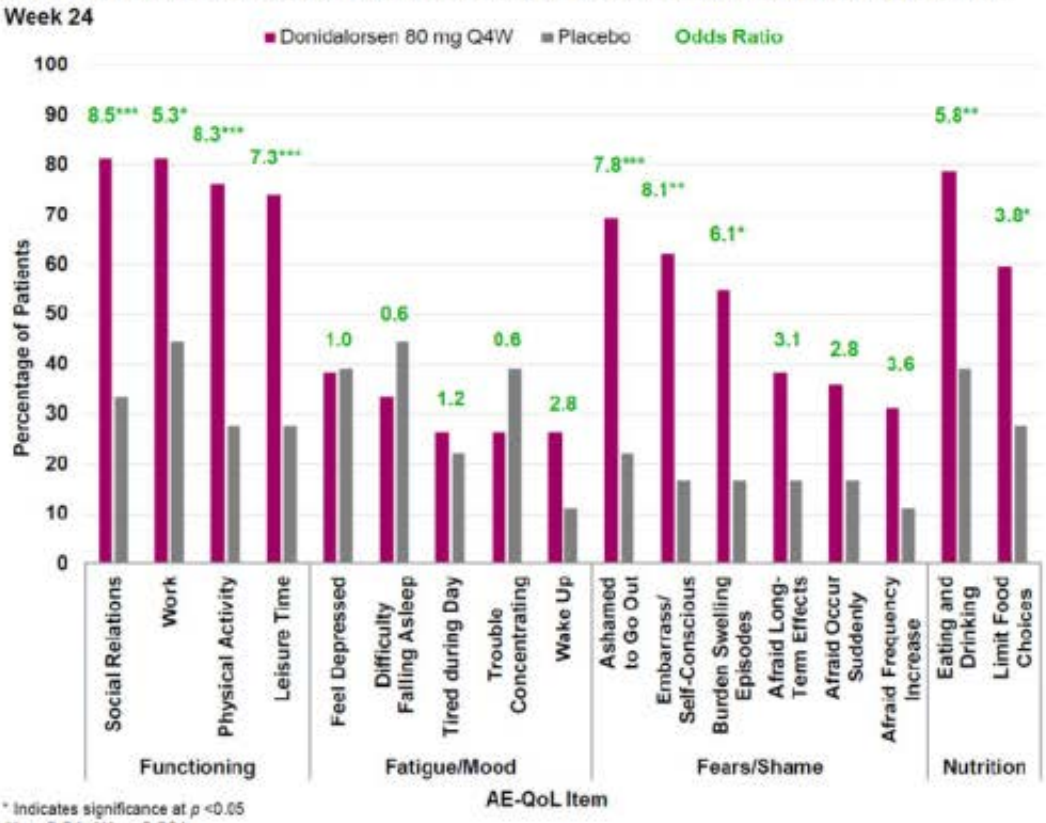
Tabela 33.
Brak wpływu (tj. odpowiedź „nigdy" dotyczącą wpływu choroby na poszczególne aspekty oceniane w domenach kwestionariusza))na AE-QoL w 24 tygodniu dla porównania DON Q4W vs PLC (OASIS-HAE) [20]

Domena AE-QoL	oceniany obszar	DON Q4W vs PLC	
		OR [95% CI]	wartość p
funkcjonowanie	relacje społeczne	8,5 [bd]	<0,001
	praca	5,3 [bd]	<0,05
	aktywność fizyczna	8,3 [bd]	<0,001
	czas wolny	7,3 [bd]	<0,001
zmęczenie/nastrój	uczucie przygnębienia	1,0 [bd]	NS

Domena AE-QoL	oceniany obszar	DON Q4W vs PLC	
		OR [95% CI]	wartość p
	trudności z zasypianiem	0,6 [bd]	NS
	zmęczenie w ciągu dnia	1,2 [bd]	NS
	trudności z koncentracją	0,6 [bd]	NS
	budzenie się	2,8 [bd]	NS
lęk/wstyd	uczucie wstydu przed wyjściem z domu	**7,8 [bd]**	**<0,001**
	lęk przed skompromitowaniem się /zakłopotanie	**8,1 [bd]**	**<0,01**
	obciążenie związane z epizodami obrzęku	**6,1 [bd]**	**<0,05**
	obawy związane z długoterminowymi konsekwencjami	3,1 [bd]	NS
	obawy związane z nagłym pojawieniem się napadu	2,8 [bd]	NS
	obawy związane ze zwiększeniem częstotliwości napadów	3,6 [bd]	NS
odżywianie	jedzenie i picie	**5,8 [bd]**	**<0,01**
	ograniczenie wyboru żywności	**3,8 [bd]**	**<0,05**

NS – nieistotny statystycznie

Wykres 15.
Odsetek pacjentów leczonych DON Q4W vs PLC z brakiem wpływu na AE-QoL w 24 tygodniu (tj. odpowiedzią „nigdy" dotyczącą wpływu choroby na poszczególne aspekty oceniane w domenach kwestionariusza) (OASIS-HAE)



* Indicates significance at $p < 0.05$
*p <0,05; **p <0,01; ***p <0,001
Źródło: Cohn 2025c [20].

Otwarte badanie przedłużone (OASIS Plus OLE)

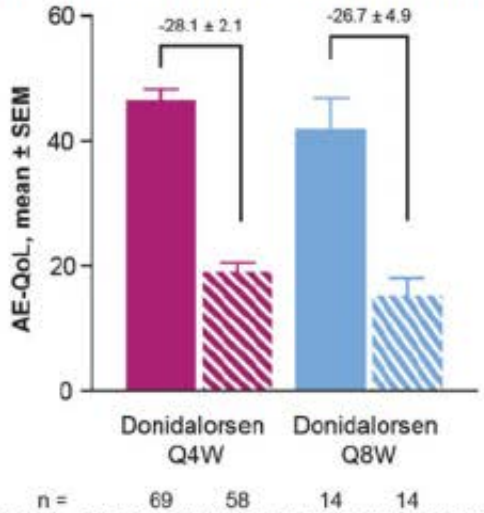
W 52. tygodniu badania OASIS Plus OLE, odnotowano istotną klinicznie poprawę jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza AE-QoL, w grupie pacjentów leczonych DON Q4W poprawa średniej dla wyniku ogólnego AE-QoL wyniosła 28,1 punktów, a w grupie chorych otrzymujących DON Q8W – wyniosła 26,7 punktów (Tabela 34, Wykres 16).

Dodatkowo, w 24. tygodniu badania OASIS Plus OLE przeprowadzono ocenę jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza HAE-QoL specyficznego dla jednostki chorobowej HAE. Kwestionariusz HAE-QoL umożliwia ocenę jakości życia w skali od 25 do 125 punktów, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. W badaniu rejestracyjnym OASIS-HAE, nie przeprowadzono oceny HAE-QoL, stąd tylko pacjenci przyjmujący placebo w ramach OASIS-HAE (index placebo) mieli wykonaną ocenę HAE-QoL przed rozpoczęciem leczenia donidalorsenem (baseline). W grupie index placebo w 24 tygodniu względem baseline obserwowano poprawę jakości życia, średnia zmiana wyniku HAE-QoL wyniosła 22 punkty (Tabela 35, Wykres 17).

Tabela 34.
Jakość życia pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym (AE-QoL) (OASIS Plus OLE) [26, 37, 38]

Punkt końcowy		DON Q4W		DON Q8W		Ogółem	
		N	średnia (SEM)	N	średnia (SEM)	N	średnia (SEM)
Analiza po 52 tygodniach							
AE-QoL	**zmiana względem baseline**	58	–28,1 (2,1)	14	–26,7 (4,9)	bd	–27,8 (bd)
Analiza po 24 tygodniach							
AE-QoL	**zmiana względem baseline**	47	–27,6 (2,3)	9	–23,9 (6,1)	56	–27,0 (2,14)
Analiza po 13 tygodniach							
AE-QoL	**zmiana względem baseline**	bd	bd	bd	bd	78	–26,4 (1,89)

Wykres 16.
Ocena jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza AE-QoL w 52 tygodniu (OASIS Plus OLE)



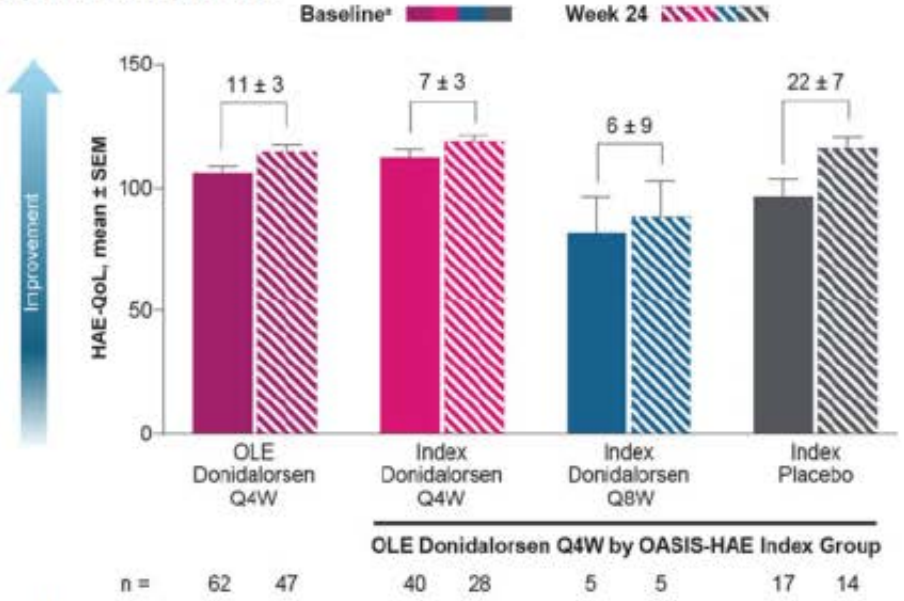
MCID (ang. *minimum clinically important difference*) – minimalna klinicznie istotna różnica; w przypadku AE-QoL ustalona na poziomie ≥6 punktów.
Źródło: Tachdjian 2025 [37].

Tabela 35.
Jakość życia pacjentów z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym (HAE-QoL) (OASIS Plus OLE) [38]

Punkt końcowy			OASIS Plus OLE: DON Q4W		DON Q4W → DON Q4W		DON Q8W → DON Q4W		PLC → DON Q4W[a]	
			N	średnia (SEM)	N	średnia (SEM)	N	średnia (SEM)	N	średnia (SEM)
Analiza po 24 tygodniach										
HAE-QoL	ogółem	zmiana względem baseline	47	11 (3)	28	7 (3)	5	6 (9)	14	22 (7)

a) W badaniu rejestracyjnym OASIS-HAE, nie przeprowadzono oceny HAE-QoL, stąd tylko pacjenci przyjmujący placebo w ramach OASIS-HAE (index placebo) mieli wykonaną ocenę HAE-QoL przed rozpoczęciem leczenia donidalorsenem (baseline).

Wykres 17.
Ocena jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza specyficznego dla dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego HAE-QoL w 24 tygodniu (OASIS Plus OLE)



Źródło: Tachdjian 2024a [38].

5.1.4.2. SUBIEKTYWNA OCENA ZMIANY STANU ZDROWIA (PGI-C)

W badaniu OASIS-HAE subiektywna ocena zmiany stanu zdrowia pacjentów była mierzona za pomocą skali PGI-C (ang. *Patient Global Impression of Change*), będącej pojedynczym pytaniem, na które pacjenci udzielali odpowiedzi w 5-punktowej skali Likerta. Narzędzie to pozwalało uczestnikom na określenie kierunku i stopnia zmiany ich ogólnego dobrostanu w zakresie od „znacznie lepiej" do „znacznie gorzej". Na potrzeby analizy statystycznej odpowiedzi pacjentów zostały podzielone na dwie główne kategorie: „poprawa" oraz „brak zmiany lub pogorszenie".

Wyniki uzyskane w 25. tygodniu leczenia wykazały, że **stosowanie donidalorsenu wiązało się z wysokim poziomem satysfakcji pacjentów i wyraźną poprawą ich stanu zdrowia w porównaniu z grupą kontrolną**. W kohorcie przyjmującej DON Q4W poprawę zadeklarowało aż 39 pacjentów (95%) (OR [95% CI] = 15,6 [2,9; 85,2] względem placebo). Co szczególnie istotne, aż 34 osoby (83%) w tej grupie raportowały odczucie „znacznej poprawy". Wysoką skuteczność w ocenie subiektywnej odnotowano również w grupie DON Q8W, w której poprawę zgłosiło 20 pacjentów (91%) (OR [95% CI] = 8,0 [1,4; 44,9] względem placebo). W grupie DON Q8W 17 uczestników (77%) wskazało, że czuje się

„znacznie lepiej". Dla porównania, w grupie placebo jakąkolwiek poprawę odczuło 10 pacjentów (56%), a jedynie 5 osób (28%) określiło swój stan jako znacznie lepszy niż przed rozpoczęciem badania. Uzyskane dane potwierdzają, że **redukcja liczby napadów HAE dzięki terapii donidalorsenem znajduje bezpośrednie odzwierciedlenie w pozytywnej percepcji własnego zdrowia przez pacjentów** (Tabela 36).

Tabela 36.
Subiektywna ocena zmiany stanu zdrowia (OASIS-HAE) [10]

Punkt końcowy		Podanie	DON	PLC	DON vs PLC	
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI][a]	RD/NNT/NNH [95% CI][a]
PGI-C w 25 tyg.	poprawa	Q4W	39/41 (95%)	10/18 (56%)	1,71 [1,13; 2,60][b]	NNT = 3 [2; 7]
		Q8W	20/22 (91%)		1,64 [1,06; 2,53][c]	NNT = 3 [2; 11]
	znaczna poprawa	Q4W	34/41 (83%)	5/18 (28%)	2,99 [1,40; 6,37][d]	NNT = 2 [2; 4]
		Q8W	17/22 (77%)		2,78 [1,28; 6,06][d]	NNT = 3 [2; 5]

PGI-C (ang. *Patient Global Impression of Change*) – subiektywna ocena zmiany stanu zdrowia
a) Obliczenia własne.
b) W publikacji Riedl 2024a przedstawiono wartość OR [95% CI] = 15,6 [2,9; 85,2], wartość p – brak danych.
c) W publikacji Riedl 2024a przedstawiono wartość OR [95% CI] = 8,0 [1,4; 44,9], wartość p – brak danych.
d) Brak danych na temat OR w publikacji Riedl 2024a.

5.1.4.3. SUBIEKTYWNA OCENA CIĘŻKOŚCI CHOROBY (PGIS)

W badaniu OASIS-HAE subiektywną ocenę ciężkości choroby prowadzono z wykorzystaniem skali PGIS (ang. *Patient Global Impression of Severity*), będącej narzędziem, które pozwala na określenie nasilenia choroby w ciągu ostatniego tygodnia w pięciopunktowej skali od „brak" do „bardzo ciężkie". Ocena zmian w skali PGIS od stanu wyjściowego do 24. tygodnia stanowiła predefiniowaną analizę eksploracyjną.

Wyniki wyjściowe wskazywały na wysokie obciążenie chorobą, gdyż 70% pacjentów z grupy otrzymującej donidalorsen co 4 tygodnie (Q4W) oceniało nasilenie swojego stanu jako umiarkowane, ciężkie lub bardzo ciężkie. Po zakończeniu okresu leczenia w 24. tygodniu odsetek ten w grupie Q4W znacznie spadł do zaledwie 5%, a aż 80% pacjentów w tej grupie zadeklarowało całkowity brak nasilenia choroby. Poprawę, definiowaną jako spadek punktacji w skali PGIS, odnotowano u 82% pacjentów przyjmujących DON Q4W, co było wynikiem istotnie statystycznie lepszym niż w grupie placebo (44%). Warto podkreślić, że żaden pacjent w grupie DON Q4W nie zgłosił zwiększenia nasilenia choroby, w przeciwieństwie do 22% pacjentów w grupie placebo, którzy odczuli pogorszenie. W grupie otrzymującej donidalorsen co 8 tygodni (Q8W) poprawę zadeklarowało 55% uczestników. Choć wyniki w grupie Q8W były liczbowo korzystniejsze niż w grupie kontrolnej, nie osiągnęły one istotności statystycznej względem placebo. Uzyskane dane z kwestionariusza PGIS uzupełniają obiektywne wyniki dotyczące redukcji częstości napadów, potwierdzając, że donidalorsen znacząco zmniejsza subiektywne odczucie ciężkości choroby u pacjentów z HAE (Tabela 37, Tabela 38, Wykres 18).

Tabela 37.
Zmniejszenie nasilenia choroby w skali PGIS (OASIS-HAE) [11]

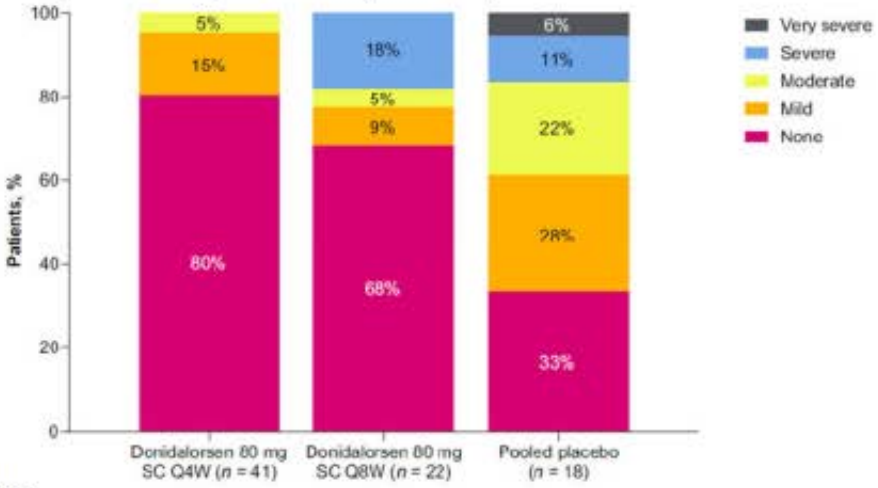
Punkt końcowy	Podanie	DON	PLC	DON vs PLC	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI][a]	RD/NNT/NNH [95% CI][a]
Zmniejszenie nasilenia choroby w skali PGIS w 24 tyg. względem baseline	Q4W	34/41 (82%)	8/18 (44%)	**1,87 [1,09; 3,19][b]**	**NNT = 3 [2; 8]**
	Q8W	12/22 (55%)		1,23 [0,65; 2,33][c]	0,10 [-0,21; 0,41]

Liczba pacjentów określona na podstawie odsetków podanych w publikacji Riedl 2025a.
PGIS (ang. *Patient Global Impression of Severity*) – skala do oceny stopnia ciężkości choroby
a) Obliczenia własne.
b) W publikacji Riedl 2025a przedstawiono wartość OR [95% CI] = 6,2 [1,4; 28,2], wartość p = 0,018.
c) W publikacji Riedl 2025a przedstawiono wartość OR [95% CI] = 1,5 [0,3; 7,2], wartość p = 0,587.

Tabela 38.
Subiektywna ocena ciężkości choroby w skali PGIS (OASIS-HAE) [11]

Punkt końcowy	Podanie	DON		PLC		DON vs PLC	
		N	mediana [IQR]	N	mediana [IQR]	różnica [95% CI]	wartość p
PGIS zmiana względem baseline w 24 tyg.	Q4W	41	−2,0 [−3,0; −1,0]	18	0,0 [−1,0; 0,0]	bd	**<0,001**
	Q8W	22	−1,0 [−2,0; 0,0]			bd	0,201

Wykres 18.
Subiektywna ocena ciężkości choroby w skali PGIS (OASIS-HAE)



Źródło: Riedl 2025a [11].

5.1.4.4. WPŁYW CHOROBY NA PRODUKTYWNOŚĆ ZAWODOWĄ I CODZIENNĄ AKTYWNOŚĆ (WPAI)

W badaniu OASIS-HAE wpływ terapii donidalorsenem na funkcjonowanie pacjentów w życiu zawodowym, edukacyjnym oraz podczas wykonywania rutynowych czynności oceniano przy użyciu kwestionariusza WPAI+CIQ (ang. *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire plus Classroom Impairment Questions*). Narzędzie to składa się z dziesięciu pytań i pozwala na analizę czterech kluczowych domen: absencji (odsetek czasu opuszczonego w pracy lub szkole), prezenteizmu (procentowe obniżenie wydajności podczas obecności w pracy lub szkole), ogólnego zaburzenia wydajności w pracy i nauce oraz zaburzenia codziennej aktywności życiowej. Włączenie pytań

dotyczących środowiska szkolnego (CIQ) miało na celu precyzyjne uchwycenie wpływu choroby na młodzież, dla których nauka szkolna jest dominującym obszarem aktywności.

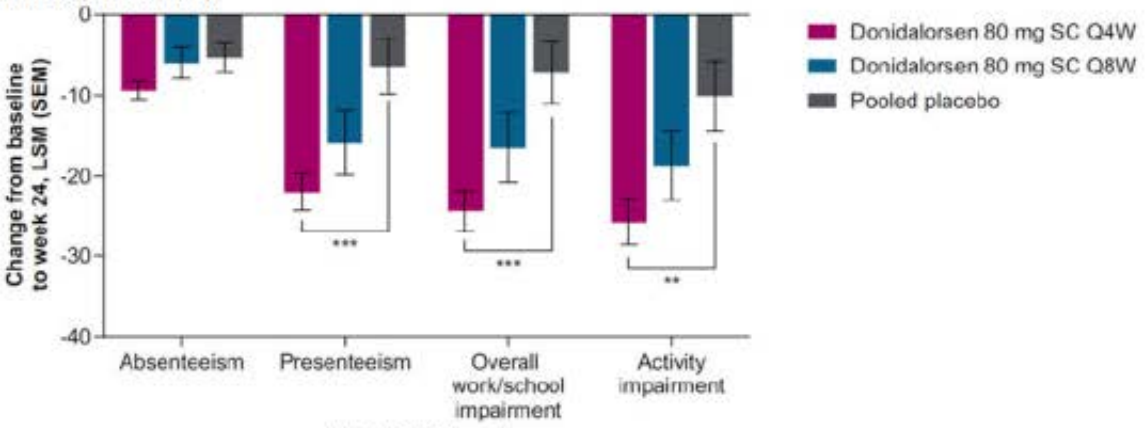
Pacjenci przyjmujący DON Q4W odnotowali znaczną redukcję prezenteizmu oraz ogólnego zaburzenia wydajności w pracy i szkole, a także istotne zmniejszenie upośledzenia w wykonywaniu codziennych czynności. W przypadku grupy otrzymującej DON Q8W zaobserwowano korzystne trendy liczbowe w zakresie poprawy produktywności, jednak różnice te nie osiągnęły progu istotności statystycznej w porównaniu z placebo, co mogło wynikać z mniejszej liczebności tej grupy oraz faktu, że analiza nie posiadała odpowiedniej mocy statystycznej dla tego typu punktów końcowych. W obszarze absencji, choć odnotowano poprawę punktową w grupach leczonych donidalorsenem, zmiany te nie różniły się znacząco od wyników w grupie kontrolnej. Całościowe dane z kwestionariusza WPAI+CIQ wskazują, że terapia donidalorsenem nie tylko redukuje liczbę napadów HAE, ale może przekładać się na zwiększenie zdolności pacjentów do aktywnego uczestnictwa w życiu zawodowym, edukacji oraz pozostałych czynnościach dnia codziennego (Tabela 39, Wykres 19, Wykres 20).

Tabela 39.
Ocena wpływu choroby na produktywność zawodową i codzienną aktywność (WPAI+CIQ) w poszczególnych domenach (OASIS-HAE) [11]

Punkt końcowy			DON Q4W	DON Q8W	PLC
			średnia [95% CI]	średnia [95% CI]	średnia [95% CI]
WPAI+CIQ	prezenteizm	baseline	25,6 [16,9; 34,3]	37,1 [24,3; 49,9]	30,7 [19,4; 41,9]
		24 tyg.	4,0 [0,7; 7,2]	8,1 [-1,7; 18,0]	19,8 [8,4; 31,3]
	ogólne ograniczenie aktywności zawodowej/szkolnej	baseline	28,4 [19,1; 37,7]	42,8 [28,1; 57,6]	35,2 [23,1; 47,3]
		24 tyg.	4,7 [1,4; 8,1]	13,5 [2,3; 24,6]	22,7 [8,9; 36,4]
	ograniczenie aktywności	baseline	35,4 [27,3; 43,5]	37,9 [27,7; 48,0]	34,7 [22,7; 46,6]
		24 tyg.	10,5 [4,4; 16,6]	18,2 [6,4; 30,1]	21,2 [7,8; 34,6]
	absenteizm	baseline	10,4 [5,4; 15,3]	24,1 [7,1; 41,2]	9,5 [3,7; 15,3]
		24 tyg.	0,4 [-0,1; 0,9]	6,1 [0,3; 11,9]	7,0 [-0,7; 14,7]

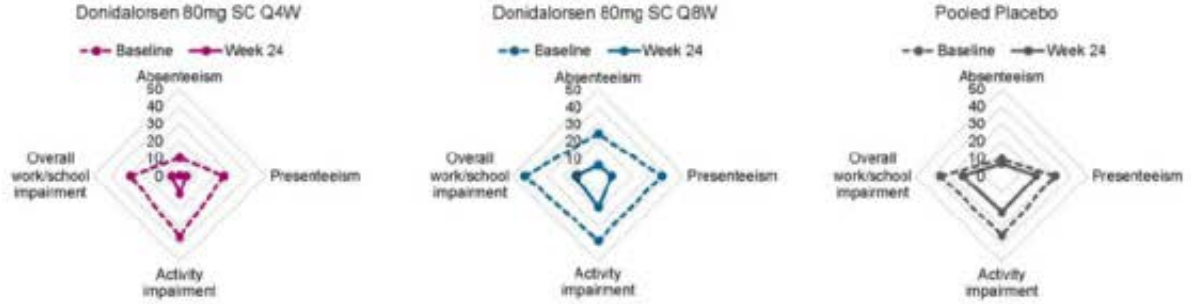
W publikacji Riedl 2025a nie podano informacji na temat liczby pacjentów (N), u których dostępne były wyniki oceny jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza AE-QoL w poszczególnych domenach. Uwzględniono populację FAS, zdefiniowaną jako wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę interwencji w ramach badania (DON Q4W N = 45, DON Q8W N = 23, PLC N = 22).

Wykres 19.
Ocena wpływu choroby na produktywność zawodową i codzienną aktywność z wykorzystaniem kwestionariusza WPAI+CIQ (OASIS-HAE)



WPAI+CIQ (ang. *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire plus Classroom Impairment Questions*) – kwestionariusz do oceny wpływu choroby na produktywność zawodową i codzienną aktywność
**p <0,01; ***p <0,001
Źródło: Riedl 2025a [11].

Wykres 20.
Łączny wynik kwestionariusza oceny wpływu choroby na produktywność zawodową i codzienną aktywność WPAI+CIQ (OASIS-HAE)



WPAI+CIQ (ang. *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire plus Classroom Impairment Questions*) – kwestionariusz do oceny wpływu choroby na produktywność zawodową i codzienną aktywność
Źródło: Riedl 2025a [11].

5.1.4.5. SATYSFAKCJA Z LECZENIA (TSQM-II)

Otwarte badanie przedłużone (OASIS Plus OLE)

W 52 tygodniu badania OASIS Plus OLE, wyniki oceny satysfakcji pacjentów z leczenia z wykorzystaniem kwestionariusza TSQM-II (kwestionariusz preferencji oraz testu satysfakcji z leczenia; ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication version II*).) były wysokie (≥88 punktów) w obu grupach (DON Q4W oraz DON Q8W (Tabela 40, Wykres 21).

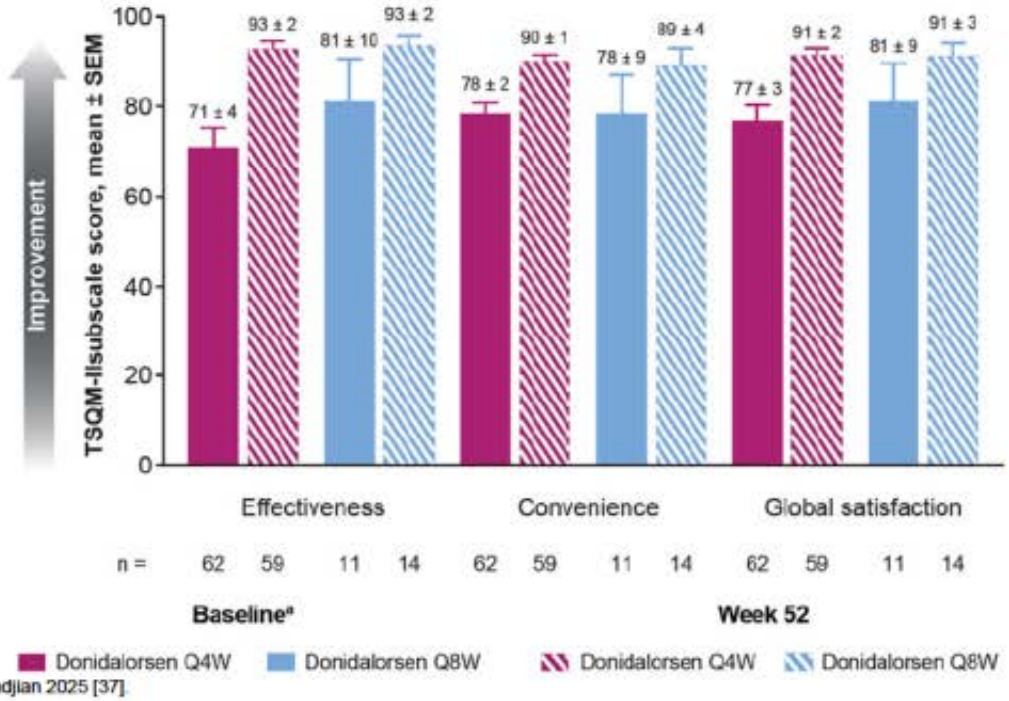
Tabela 40.
Satysfakcja pacjentów z leczenia z wykorzystaniem kwestionariusza TSQM-II (OASIS Plus OLE) [37]

Punkt końcowy			DON Q4W		DON Q8W	
			N	średnia (SEM)	N	średnia (SEM)
TSQM-II*	ogólna ocena satysfakcji	baseline	62	77 (3)	11	81 (9)
		52 tyg.	59	91 (2)	14	91 (3)

Punkt końcowy		DON Q4W		DON Q8W	
		N	średnia (SEM)	N	średnia (SEM)
skuteczność	baseline	62	71 (4)	11	81 (10)
	52 tyg.	59	93 (2)	14	93 (2)
wygoda stosowania	baseline	62	78 (2)	11	78 (9)
	52 tyg.	59	90 (1)	14	89 (4)

SEM (ang. *standard error of the mean*) – błąd standardowy średniej
TSQM-II (ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication version II*) – kwestionariusz do oceny satysfakcji pacjentów z leczenia
a) Domena działań niepożądanych kwestionariusza TSQM-II, nie została szczegółowo przedstawiona w tabelach wyników ze względu na bardzo małą liczbę zgłoszeń.

Wykres 21.
Satysfakcja pacjentów z leczenia z wykorzystaniem kwestionariusza TSQM-II w 52 tygodniu (OASIS Plus OLE)



Źródło: Tachdjian 2025 [37].

5.1.5. Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej

WIZYTY NA SZPITALNYCH ODDZIAŁACH RATUNKOWYCH

Faza randomizowana badania OASIS-HAE

W badaniu OASIS-HAE liczba wizyt na szpitalnych oddziałach ratunkowych została poddana ocenie jako jeden z eksploracyjnych punktów końcowych w okresie od 1. do 25. tygodnia leczenia. Analiza uzyskanych danych wykazała, **że stosowanie donidalorsenu wiązało się ze znaczną redukcją zapotrzebowania na nagłą pomoc medyczną w porównaniu z grupą placebo**. Pacjenci przyjmujący DON Q4W mieli o 93% mniej wizyt na oddziałach ratunkowych z jakiejkolwiek przyczyny, przy średniej metodą najmniejszych kwadratów wynoszącej 0,02 w porównaniu do 0,26 w grupie placebo. Jeszcze większą skuteczność odnotowano w odniesieniu do wizyt spowodowanych bezpośrednio napadami

HAE, gdzie redukcja w grupie DON Q4W wyniosła 95% (LSM 0,01 vs 0,22). Podobnie, korzystne wyniki zaobserwowano w grupie przyjmującej DON Q8W, w której odnotowano o 92% mniej wizyt ogółem oraz o 93% mniej wizyt wynikających z napadów choroby w zestawieniu z grupą kontrolną (Tabela 41).

Tabela 41.
Wizyty na szpitalnych oddziałach ratunkowych (OASIS-HAE) [10]

Punkt końcowy	Podanie	DON		PLC		DON vs PLC	
		N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	różnica [95% CI]	wartość p
Wizyty na oddziałach ratunkowych z jakiejkolwiek przyczyny do 25 tyg.	Q4W	45	0,02 [bd]	22	0,26 [bd]	93% [63; 99]	bd
	Q8W	23	0,02 [bd]			92% [33; 99]	bd
Wizyty na oddziałach ratunkowych spowodowane napadami HAE do 25 tyg.	Q4W	45	0,01 [bd]	22	0,22 [bd]	95% [48; 100]	bd
	Q8W	23	0,01 [bd]			93% [−11; 100]	bd

5.1.6. Zdarzenia niepożądane

Faza randomizowana badania OASIS-HAE

Wyniki oceny bezpieczeństwa stosowania donidalorsenu przeprowadzonej w ramach badania OASIS-HAE nie ujawniły żadnych istotnych obaw dotyczących tolerancji leku, a profil bezpieczeństwa donidalorsenu uznano za korzystny. Łącznie zdarzenia niepożądane (AE) zgłosiło 72% wszystkich uczestników, przy czym odsetek ten wynosił 73% w grupie DON Q4W, 61% w grupie DON Q8W oraz 82% w grupie placebo. Zdecydowana większość odnotowanych zdarzeń, bo aż 98%, miała charakter łagodny lub umiarkowany. Wśród pięciu ciężkich zdarzeń niepożądanych wymieniono ból głowy (po jednym przypadku w grupie DON Q4W i placebo), zwiększenie aktywności kinazy kreatyniny we krwi, zapalenie nadkłykcia oraz uraz kciuka wymagający operacji. Ten ostatni przypadek był jedynym zdarzeniem o charakterze poważnym (SAE), wystąpił w grupie placebo i został uznany za niezwiązany z badanym schematem leczenia.

Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi (w ramieniu DON Q4W) były rumień w miejscu wstrzyknięcia (13%), ból głowy (13%) oraz zapalenie nosogardzieli (11%). Warto podkreślić, że wszystkie reakcje w miejscu podania leku miały nasilenie łagodne. Zdarzenia uznane przez badaczy za związane z terapią wystąpiły u 42% pacjentów z grupy DON Q4W oraz u 17% z grupy DON Q8W, podczas gdy w grupie placebo odsetek ten wyniósł 27% (Tabela 42, Tabela 43, Tabela 44).

Tabela 42.
Zdarzenia niepożądane dla porównania DON Q4W vs PLC oraz DON Q8W vs PLC (OASIS-HAE) [10]

Punkt końcowy	Podanie	DON	PLC	DON vs PLC	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI][a]	RD/NNT/NNH [95% CI][a]
AE ogółem	Q4W	33/45 (73%)	18/22 (82%)	0,90 [0,69; 1,17]	-0,08 [-0,29; 0,12]
	Q8W	14/23 (61%)		0,74 [0,51; 1,09]	-0,21 [-0,47; 0,05]
TEAE	Q4W	22/45 (49%)	14/22 (64%)	0,77 [0,50; 1,19]	-0,15 [-0,40; 0,10]
	Q8W	13/23 (57%)		0,89 [0,55; 1,43]	-0,07 [-0,36; 0,21]
TRAE	Q4W	19/45 (42%)	6/22 (27%)	1,55 [0,72; 3,32]	0,15 [-0,09; 0,38]
	Q8W	4/23 (17%)		0,64 [0,21; 1,96]	-0,10 [-0,34; 0,14]
AE prowadzące do zaprzestania leczenia	Q4W	0/45 (0%)	0/22 (0%)	nd	nd
	Q8W	1/23 (4%)		2,88 [0,12; 67,03]	0,04 [-0,08; 0,16]
SAE ogółem	Q4W	0/45 (0%)	1/22 (5%)	0,17 [0,01; 3,93]	-0,05 [-0,15; 0,06]
	Q8W	0/23 (0%)		0,32 [0,01; 7,45]	-0,05 [-0,17; 0,08]
SAE związane z leczeniem	Q4W	0/45 (0%)	0/22 (0%)	nd	nd
	Q8W	0/23 (0%)		nd	nd

TEAE (ang. *treatment-emergent adverse events*) – zdarzenia niepożądane, które wystąpiły lub pogorszyły się po podaniu pierwszej dawki interwencji przydzielonej w ramach badania
TRAE (ang. *treatment related adverse* events) – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
a) Obliczenia własne.

Tabela 43.
Poszczególne TRAE, które wystąpiły u ≥5% pacjentów (OASIS-HAE) [10]

Punkt końcowy	Podanie	DON	PLC	DON vs PLC	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI][a]	RD/NNT/NNH [95% CI][a]
Reakcje w miejscu podania	Q4W	9/45 (20%)	0/22 (0%)	9,50 [0,58; 156,13]	**NNH = 5 [2; 15]**
	Q8W	1/23 (4%)		2,88 [0,12; 67,03]	0,04 [-0,08; 0,16]
Ból głowy	Q4W	3/45 (7%)	3/22 (14%)	0,49 [0,11; 2,23]	-0,07 [-0,23; 0,09]
	Q8W	0/23 (0%)		0,14 [0,01; 2,51]	-0,14 [-0,30; 0,03]

TRAE (ang. *treatment related adverse* events) – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
a) Obliczenia własne.

Tabela 44.
Poszczególne TEAE (OASIS-HAE) [10]

Punkt końcowy	Podanie	DON	PLC	DON vs PLC	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI][a]	RD/NNT/NNH [95% CI][a]
Ból głowy	Q4W	6/45 (13%)	4/22 (18%)	0,73 [0,23; 2,33]	-0,05 [-0,24; 0,14]
	Q8W	2/23 (9%)		0,48 [0,10; 2,35]	-0,09 [-0,29; 0,10]
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	Q4W	6/45 (13%)	0/22 (0%)	6,50 [0,38; 110,43]	**NNH = 7 [3; 83]**
	Q8W	1/23 (4%)		2,88 [0,12; 67,03]	0,04 [-0,08; 0,16]
Zapalenie części nosowej gardła	Q4W	5/45 (11%)	4/22 (18%)	0,61 [0,18; 2,05]	-0,07 [-0,26; 0,11]
	Q8W	3/23 (13%)		0,72 [0,18; 2,85]	-0,05 [-0,26; 0,16]

Punkt końcowy	Podanie	DON	PLC	DON vs PLC	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI][a]	RD/NNT/NNH [95% CI][a]
Infekcja górnych dróg oddechowych	Q4W	4/45 (9%)	1/22 (5%)	1,96 [0,23; 16,47]	0,04 [-0,08; 0,16]
	Q8W	2/23 (9%)		1,91 [0,19; 19,63]	0,04 [-0,10; 0,19]
Infekcja dróg moczowych	Q4W	4/45 (9%)	0/22 (0%)	4,50 [0,25; 80,05]	0,09 [-0,02; 0,20]
	Q8W	2/23 (9%)		4,79 [0,24; 94,53]	0,09 [-0,06; 0,23]
Przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia	Q4W	3/45 (7%)	0/22 (0%)	3,50 [0,19; 64,93]	0,07 [-0,03; 0,17]
	Q8W	1/23 (4%)		2,88 [0,12; 67,03]	0,04 [-0,08; 0,16]
Świąd w miejscu wstrzyknięcia	Q4W	3/45 (7%)	0/22 (0%)	3,50 [0,19; 64,93]	0,07 [-0,03; 0,17]
	Q8W	0/23 (0%)		nd	nd
Ból w miejscu wstrzyknięcia	Q4W	3/45 (7%)	0/22 (0%)	3,50 [0,19; 64,93]	0,07 [-0,03; 0,17]
	Q8W	0/23 (0%)		nd	nd
Dolegliwości brzuszne	Q4W	3/45 (7%)	0/22 (0%)	3,50 [0,19; 64,93]	0,07 [-0,03; 0,17]
	Q8W	0/23 (0%)		nd	nd
Grypa	Q4W	2/45 (4%)	2/22 (9%)	0,49 [0,07; 3,24]	-0,05 [-0,18; 0,09]
	Q8W	4/23 (17%)		1,91 [0,39; 9,41]	0,08 [-0,11; 0,28]
Ból brzucha	Q4W	1/45 (2%)	2/22 (9%)	0,24 [0,02; 2,55]	-0,07 [-0,20; 0,06]
	Q8W	0/23 (0%)		0,19 [0,01; 3,78]	-0,09 [-0,24; 0,05]
COVID-19	Q4W	1/45 (2%)	2/22 (9%)	0,24 [0,02; 2,55]	-0,07 [-0,20; 0,06]
	Q8W	0/23 (0%)		0,19 [0,01; 3,78]	-0,09 [-0,24; 0,05]
Wirusowe zakażenie przewodu pokarmowego	Q4W	1/45 (2%)	2/22 (9%)	0,24 [0,02; 2,55]	-0,07 [-0,20; 0,06]
	Q8W	1/23 (4%)		0,48 [0,05; 4,91]	-0,05 [-0,19; 0,10]
Dyspepsja/ niestrawność	Q4W	0/45 (0%)	2/22 (9%)	0,10 [0,01; 2,00]	-0,09 [-0,23; 0,04]
	Q8W	0/23 (0%)		0,19 [0,01; 3,78]	-0,09 [-0,24; 0,05]
Uraz kończyny	Q4W	0/45 (0%)	4/22 (18%)	**0,06 [0,003; 0,99]**	**NNT = 6 [3; 94]**
	Q8W	1/23 (4%)		0,24 [0,03; 1,98]	-0,14 [-0,32; 0,04]
Opryszczka ustna	Q4W	0/45 (0%)	0/22 (0%)	nd	nd
	Q8W	2/23 (9%)		4,79 [0,24; 94,53]	0,09 [-0,06; 0,23]
Zapalenie zatok	Q4W	0/45 (0%)	2/22 (9%)	0,10 [0,01; 2,00]	-0,09 [-0,23; 0,04]
	Q8W	0/23 (0%)		0,19 [0,01; 3,78]	-0,09 [-0,24; 0,05]
Wymioty	Q4W	0/45 (0%)	1/22 (5%)	0,17 [0,01; 3,93]	-0,05 [-0,15; 0,06]
	Q8W	2/23 (9%)		1,91 [0,19; 19,63]	0,04 [-0,10; 0,19]

TEAE (ang. *treatment-emergent adverse events*) – zdarzenia niepożądane, które wystąpiły lub pogorszyły się po podaniu pierwszej dawki interwencji przydzielonej w ramach badania
a) Obliczenia własne.

Otwarte badanie przedłużone (OASIS Plus OLE)

Bezpieczeństwo stosowania donidalorsenu w długim okresie oceniano w ramach badania OASIS Plus OLE. Dostępne wyniki po roku leczenia donidalorsenem wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa.

Zdecydowana większość zdarzeń niepożądanych miało nasilenie łagodne do umiarkowanego, tj. 86% w grupie pacjentów leczonych DON Q4W oraz 71% w grupie chorych stosujących DON Q8W. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych w obu grupach należały grypa (18%), zapalenie części nosowej gardła (18%) oraz ból pleców (14%). Zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia występowały bardzo rzadko (<7% pacjentów) (Tabela 45, Tabela 46, Tabela 47).

Tabela 45.
Zdarzenia niepożądane (OASIS Plus OLE) [37, 38]

Punkt końcowy		DON Q4W	DON Q8W	Razem
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Analiza po 52 tygodniach				
TEAE		64/69 (93%)	11/14 (79%)	75/83 (90%)
TRAE[a]		19/69 (28%)	3/14 (21%)	22/83 (27%)
AE prowadzące do zaprzestania leczenia		3/69 (4%)	0/14 (0%)	3/83 (4%)
SAE ogółem		7/69 (10%)	0/14 (0%)	7/83 (8%)
SAE związane z leczeniem		0/69 (0%)	0/14 (0%)	0/83 (0%)
Nasilenie AE	łagodne	28/69 (41%)	5/14 (36%)	33/83 (40%)
	umiarkowane	31/69 (45%)	5/14 (36%)	36/83 (43%)
	poważne	5/69 (7%)	1/14 (7%)	6/83 (7%)
Analiza po 24 tygodniach				
TEAE		56/69 (81%)	10/14 (71%)	66/83 (80%)
TRAE[a]		16/69 (23%)	2/14 (14%)	18/83 (22%)
AE prowadzące do zaprzestania leczenia		0/69 (0%)	0/14 (0%)	0/83 (0%)
SAE ogółem		4/69 (6%)	0/14 (0%)	4/83 (5%)
SAE związane z leczeniem		0/69 (0%)	0/14 (0%)	0/83 (0%)
Nasilenie AE	łagodne	28/69 (41%)	5/14 (36%)	33/83 (40%)
	umiarkowane	26/69 (38%)	4/14 (29%)	30/83 (36%)
	poważne	2/69 (3%)	1/14 (7%)	3/83 (4%)

TEAE (ang. *treatment-emergent adverse events*) – zdarzenia niepożądane, które wystąpiły lub pogorszyły się po podaniu pierwszej dawki interwencji przydzielonej w ramach badania
TRAE (ang. *treatment related adverse* events) – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
a) Do zdarzeń niepożądanych związane z leczeniem (TRAE) zakwalifikowano AE związane, prawdopodobnie związane oraz zdarzenia, w przypadku których brakowało informacji na temat powiązania wystąpienia AE z podawanym leczeniem. Najczęstszym TRAE było przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia DON Q4W: 4/69 (6%); DON Q8W: 1/14 (7%).

Tabela 46.
Poszczególne zdarzenia niepożądane (OASIS Plus OLE) [37, 38]

Punkt końcowy	DON Q4W	DON Q8W	Razem
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Analiza po 52 tygodniach (TEAE, które wystąpiły u >5% pacjentów)			
Grypa	13/69 (19%)	2/14 (14%)	15/83 (18%)
Zapalenie części nosowej gardła	11/69 (16%)	4/14 (29%)	15/83 (18%)
Ból pleców	9/69 (13%)	3/14 (21%)	12/83 (14%)

Punkt końcowy	DON Q4W	DON Q8W	Razem
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Ból głowy	10/69 (14%)	1/14 (7%)	11/83 (13%)
Infekcja górnych dróg oddechowych	10/69 (14%)	0/14 (0%)	10/83 (12%)
COVID-19	9/69 (13%)	1/14 (7%)	10/83 (12%)
Podwyższone ALT	5/69 (7%)	2/14 (14%)	7/83 (8%)
Nudności	4/69 (6%)	2/14 (14%)	6/83 (7%)
Biegunka	5/69 (7%)	1/14 (7%)	6/83 (7%)
Dyspepsja	5/69 (7%)	0/14 (0%)	5/83 (6%)
Ból ustno-gardłowy	4/69 (6%)	1/14 (7%)	5/83 (6%)
Podwyższone stężenie gamma-glutamyl transferazy	4/69 (6%)	1/14 (7%)	5/83 (6%)
Ból górnej jamy brzusznej	4/69 (6%)	1/14 (7%)	5/83 (6%)
Przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia	4/69 (6%)	1/14 (7%)	5/83 (6%)
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	5/69 (7%)	0/14 (0%)	5/83 (6%)
Zakażenie dróg moczowych	4/69 (6%)	1/14 (7%)	5/83 (6%)
Analiza po 24 tygodniach (TEAE, które wystąpiły u ≥5% pacjentów)			
Grypa	12/69 (17%)	2/14 (14%)	14/83 (17%)
Zapalenie części nosowej gardła	9/69 (13%)	4/14 (29%)	13/83 (16%)
Infekcja górnych dróg oddechowych	9/69 (13%)	0/14 (0%)	9/83 (11%)
Ból głowy	8/69 (12%)	1/14 (7%)	9/83 (11%)
Ból pleców	7/69 (10%)	2/14 (14%)	9/83 (11%)
COVID-19	7/69 (10%)	1/14 (7%)	8/83 (10%)
Przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia	4/69 (6%)	1/14 (7%)	5/83 (6%)
Ból ustno-gardłowy	4/69 (6%)	1/14 (7%)	5/83 (6%)
Nudności	3/69 (4%)	2/14 (14%)	5/83 (6%)

ALT (ang. *alanine aminotransferase*) – aminotransferaza alaninowa

Tabela 47.
Zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia (OASIS Plus OLE) [36]

Punkt końcowy	DON Q4W	DON Q8W	Razem
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Analiza po 52 tygodniach			
Przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia	4/69 (6%)	1/14 (7%)	5/83 (6%)
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	4/69 (6%)	0/14 (0%)	4/83 (5%)
Ból w miejscu wstrzyknięcia	4/69 (6%)	0/14 (0%)	4/83 (5%)
Siniak w miejscu wstrzyknięcia	3/69 (4%)	0/14 (0%)	3/83 (4%)
Świąd w miejscu wstrzyknięcia	2/69 (3%)	0/14 (0%)	2/83 (2%)

5.2. Zamiana terapii w ramach długoterminowej profilaktyki (OASIS Plus Switch)

5.2.1. Występowanie napadów HAE

Analiza cząstkowa (po 16 tygodniach) kohorty Switch z badania OASIS Plus Switch obejmowała ocenę skuteczności zmiany dotychczasowej profilaktyki długoterminowej (LTP) na donidalorsen podawany Q4W. W analizie dotyczącej grupy pacjentów uprzednio leczonych lanadelumabem, średni miesięczny wskaźnik napadów spadł z 0,69 do 0,24, co stanowi redukcję o 65%. W grupie pacjentów stosujących wcześniej berotralstat zaobserwowano najbardziej wyraźną redukcję wynoszącą 73%, przy spadku średniej liczby napadów z 1,80 do 0,48. **Analiza po 52 tygodniach stosowania donidalorsenu wskazuje na redukcję względem *baseline* wskaźnika napadów HAE o 64% w grupie chorych uprzednio leczonych lanadelumabem oraz o 83% wśród pacjentów stosujących wcześniej berotralstat. Co istotne, w czasie dwóch miesięcy od momentu zmiany stosowanej LTP nie odnotowano przejściowych wzrostów średniej częstości napadów**, co potwierdza bezpieczeństwo przyjętego schematu zamiany LTP bez okresu przerwy (*wash-out*). Przejście na nową LTP oparto na okresach półtrwania wcześniej stosowanych leków, co miało na celu zminimalizowanie ryzyka wystąpienia ataków w fazie przejściowej. Pełny efekt kliniczny donidalorsenu był osiągany w ciągu 25 do 30 dni, co wiąże się z czasem niezbędnym do naturalnej degradacji prekallikreiny krążącej w osoczu. Uzyskane dane sugerują, że pacjenci, których napady nie są optymalnie kontrolowane przy użyciu obecnie dostępnych metod profilaktyki, mogą odnieść istotną korzyść ze zmiany leczenia na donidalorsen (Tabela 48, Tabela 49, Wykres 22, Wykres 23, Wykres 24, Wykres 25).

Tabela 48.
Wskaźnik napadów HAE (OASIS Switch) [27, 31, 32]

Punkt końcowy	LAN → DON Q4W		BER → DON Q4W	
	N	średnia (SD)	N	średnia (SD)
Analiza po 52 tygodniach leczenia DON Q4W				
Wskaźnik napadów HAE	31	bd	11	bd
Redukcja względem baseline wskaźnika napadów HAE	31	–64%	11	–83%
Analiza po 16 tygodniach leczenia DON Q4W				
Wskaźnik napadów HAE	31	0,24 (0,33)	11	0,48 (0,53)
Redukcja względem baseline wskaźnika napadów HAE	31	–65%[a]	11	–73%[b]

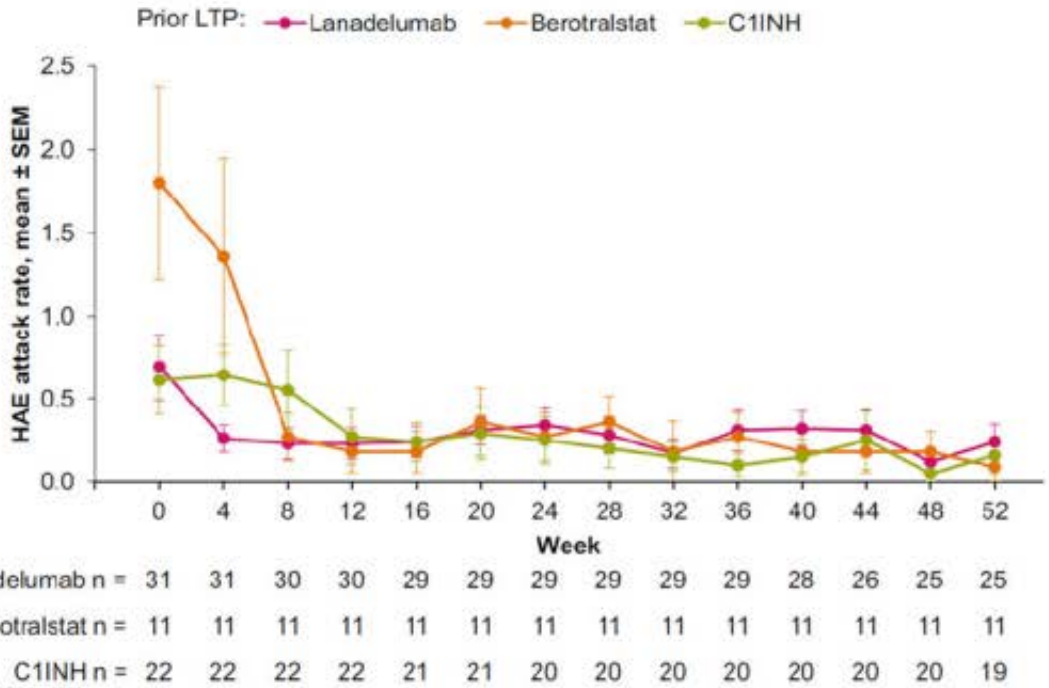
AECT (ang. *Angioedema Control Test*) – test kontroli obrzęku naczynioruchowego
a) EMA EPAR str. 121 średnia [95% CI] = –51,05% [–78,77; –23,32].
b) EMA EPAR str. 121 średnia [95% CI] = –76,47% [–93,38; –59,56].

Tabela 49.
Wskaźnik napadów HAE u pacjentów w zależności od wyjściowej kontroli choroby zgodnie z wynikiem AECT (OASIS Switch) [27, 28, 31, 32]

Punkt końcowy		LAN → DON Q4W		BER → DON Q4W	
		N	średnia (SD)	N	średnia (SD)
Analiza po 52 tygodniach leczenia DON Q4W					
Redukcja względem baseline wskaźnika napadów HAE	**wyjściowo AECT <10**	bd	–47,0%	bd	–86,7%
	wyjściowo AECT ≥10	bd	–67,8%	bd	–59,3%
Analiza po 16 tygodniach leczenia DON Q4W					
Wskaźnik napadów HAE	**wyjściowo AECT <10**	8	0,45 (0,37)	6	0,62 (0,56)
Redukcja względem baseline wskaźnika napadów HAE	**wyjściowo AECT <10**	8	–73%	6	–76%

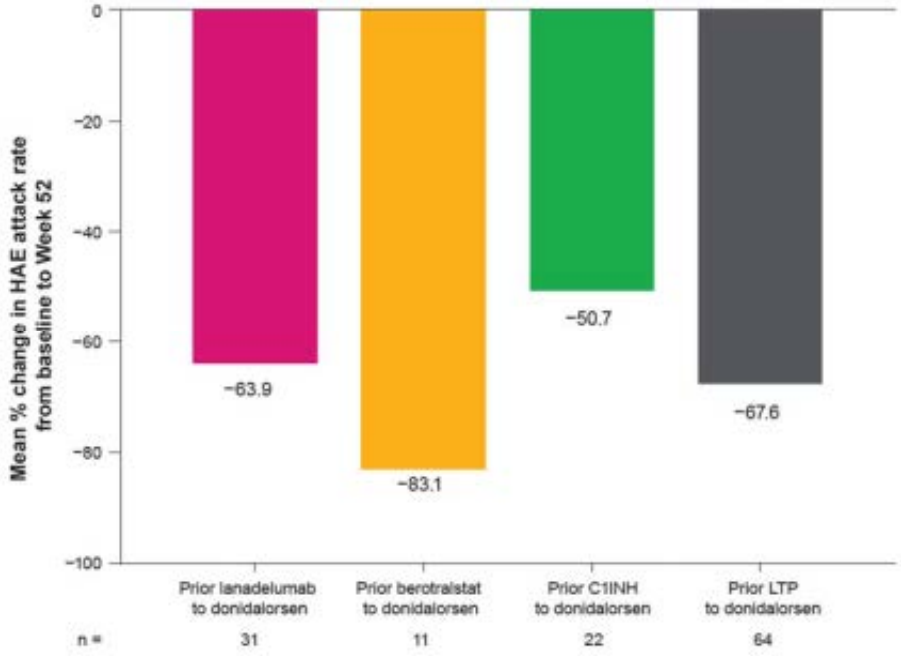
AECT (ang. *Angioedema Control Test*) – test kontroli obrzęku naczynioruchowego

Wykres 22.
Zmiana wskaźnika napadów HAE (OASIS Switch)



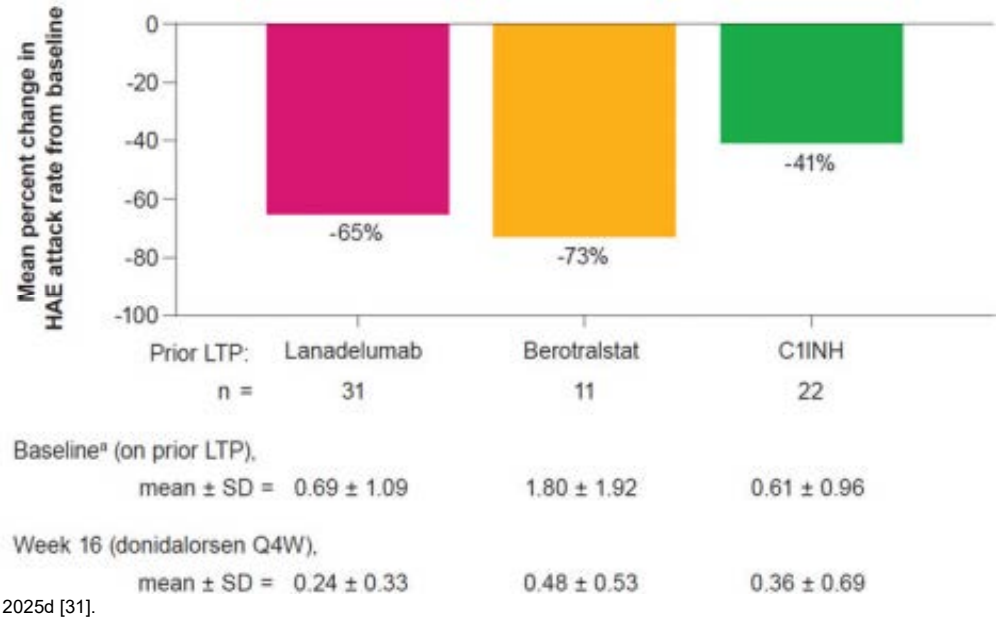
Źródło: Riedl 2026a [28].

Wykres 23.
Zmiana względem baseline wskaźnika napadów HAE w 52 tygodniu (OASIS Switch)



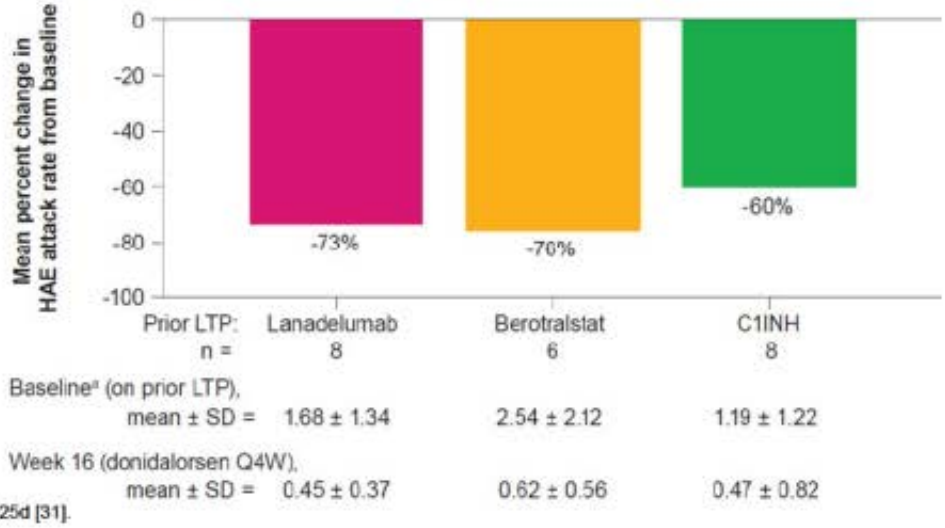
Źródło: Riedl 2025e [32].

Wykres 24.
Zmiana względem baseline wskaźnika napadów HAE w 16 tygodniu (OASIS Switch)



Źródło: Riedl 2025d [31].

Wykres 25.
Zmiana względem baseline wskaźnika napadów HAE w 16 tygodniu – podgrupa pacjentów ze słabo kontrolowaną chorobą w momencie baseline (AECT <10) (OASIS Switch)



Źródło: Riedl 2025d [31].

5.2.2. Kontrola choroby

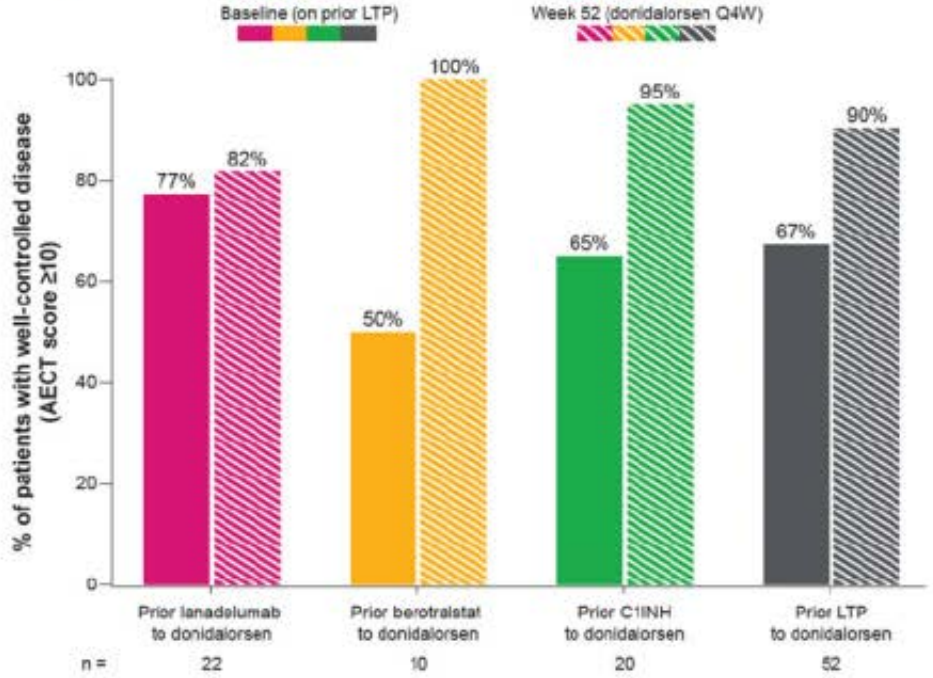
Kontrola choroby mierzona z wykorzystaniem kwestionariusza AECT była jednym z eksploracyjnych punktów końcowych ocenianych w badaniu OASIS Plus Switch. Wyniki analizy po 52 tygodniach wskazują na **poprawę postrzegania kontroli choroby przez pacjentów po zmianie leczenia na donidalorsen we wszystkich analizowanych grupach**. W grupie pacjentów zmieniających leczenie z lanadelumabu odsetek osób z dobrze kontrolowanym HAE wzrósł z 77% do 82%. Najbardziej wyraźną poprawę zaobserwowano w grupie stosującej wcześniej berotralstat, w której odsetek pacjentów z wynikiem AECT wynoszącym minimum 10 punktów zwiększył się z 50% do 100%. Stosowanie donidalorsenu wiązało się z poczuciem dobrze kontrolowanej choroby u pacjentów, którzy wcześniej stosowali inne metody profilaktyki długoterminowej (Tabela 50, Wykres 27, Tabela 51, Wykres 28).

Tabela 50.
Kontrola choroby (OASIS Switch) [27]

Punkt końcowy	LAN → DON Q4W	BER → DON Q4W
	n/N (%)	n/N (%)
Analiza po 52 tygodniach		
Dobrze kontrolowana choroba zgodnie z wynikiem AECT ≥10 punktów	18/22 (82%)	10/10 (100%)
Analiza po 16 tygodniach		
Dobrze kontrolowana choroba zgodnie z wynikiem AECT ≥10 punktów	25/27 (93%)	9/10 (90%)

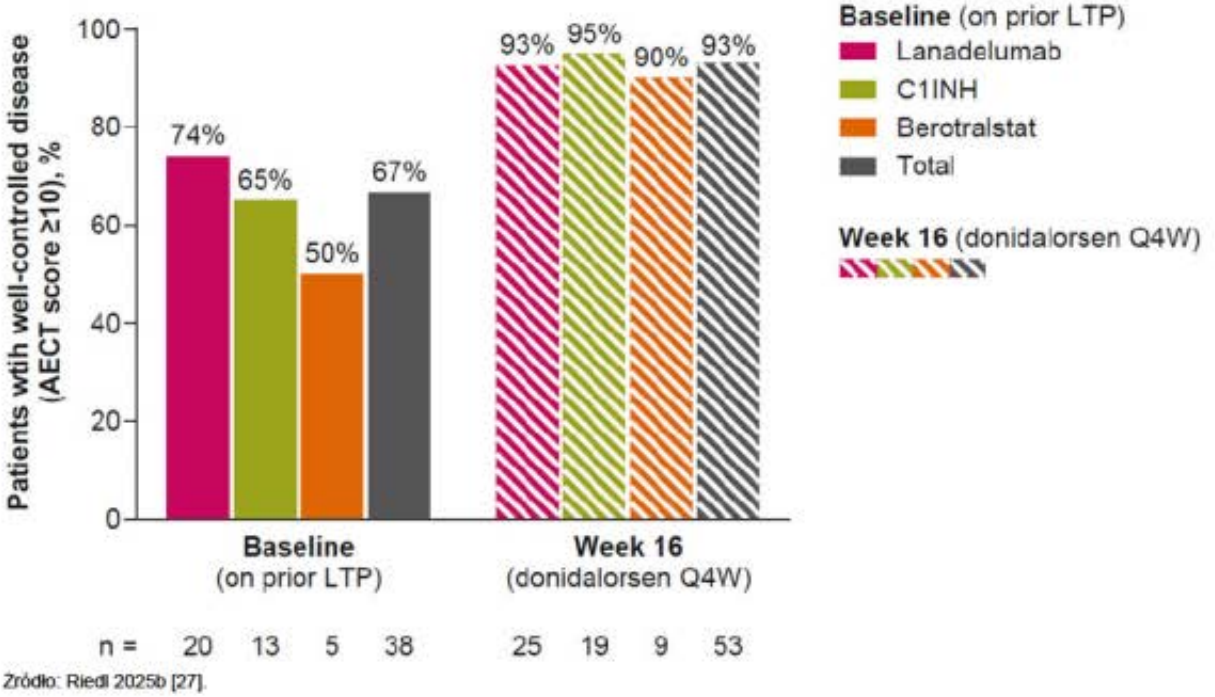
AECT (ang. *Angioedema Control Test*) – test kontroli obrzęku naczynioruchowego

Wykres 26.
Odsetek pacjentów z dobrze kontrolowaną chorobą zgodnie z wynikiem AECT ≥10 punktów w 52 tygodniu (OASIS Switch)



Źródło: Riedl 2025e [32].

Wykres 27.
Odsetek pacjentów z dobrze kontrolowaną chorobą zgodnie z wynikiem AECT ≥10 punktów w 16 tygodniu (OASIS Switch)



Źródło: Riedl 2025b [27].

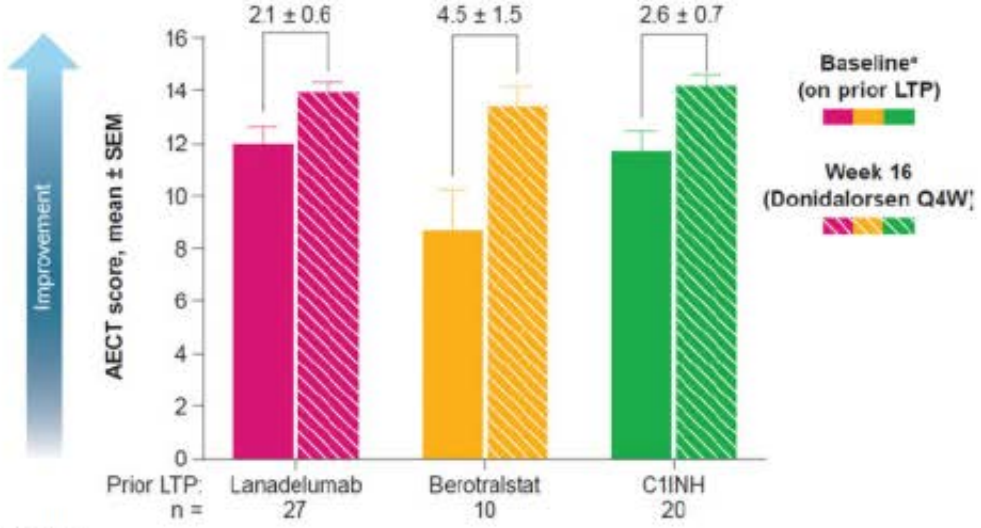
Tabela 51.
Ocena kontroli choroby z wykorzystaniem kwestionariusza AECT (OASIS Switch) [31]

Punkt końcowy	LAN → DON Q4W	BER → DON Q4W
	średnia (SEM)	średnia (SEM)
baseline	12,0 (bd)	8,7 (bd)

Punkt końcowy		LAN → DON Q4W	BER → DON Q4W
		średnia (SEM)	średnia (SEM)
Wynik oceny kontroli choroby	16 tyg.	13,9 (bd)	13,4 (bd)
	zmiana względem baseline	2,1 (0,6)	4,5 (1,5)

AECT (ang. *Angioedema Control Test*) – test kontroli obrzęku naczynioruchowego
SEM (ang. *standard error of the mean*) – błąd standardowy średniej

Wykres 28.
Ocena kontroli choroby z wykorzystaniem kwestionariusza AECT (OASIS Switch)



Źródło: Riedl 2025d [31].

5.2.3. Jakość życia pacjentów

Wyniki uzyskane w 16. tygodniu badania OASIS Plus Switch wskazują na **poprawę jakości życia u leczonych donidalorsenem mierzonej za pomocą kwestionariusza AE-QoL**. W grupie pacjentów leczonych uprzednio lanadelumabem średnia poprawa wyniosła 8,4 punktu, a u pacjentów zmieniających berotralstat na donidalorsen, średnia poprawiła się aż o 17,1 punktu. Obniżenie punktacji oznaczające poprawę wyniku po zamianie dotychczasowej terapii na donidalorsen było widoczne we wszystkich domenach kwestionariusza AE-QoL tj. w domenie funkcjonowania, zmęczenia i nastroju, lęku i wstydu oraz odżywiania (Tabela 52, Wykres 29, Wykres 30, Wykres 31, Wykres 32).

Preferencje pacjentów zmieniających dotychczasową profilaktykę długoterminową (LTP) na donidalorsen oceniano za pomocą dedykowanego kwestionariusza preferencji oraz testu satysfakcji z leczenia TSQM-II (ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication version II*).

Zgodnie z wynikami oceny preferencji w 5-stopniowej skali, 72% z 25 pacjentów, którzy ukończyli ankietę, preferowało donidalorsen zamiast wcześniej stosowanego lanadelumabu oraz 90% z 10 pacjentów, którzy ukończyli ankietę, wolało donidalorsen od uprzednio przyjmowanego berotralstatu. Pacjenci po zamianie leczenia z lanadelumabu na donidalorsen najczęściej wskazywali na mniejszy dyskomfort przy iniekcji, z kolei w grupie przechodzącej z doustnego berotralstatu na donidalorsen

decydującym czynnikiem była lepsza kontrola choroby. W ocenie pacjentów odnotowano poprawę w zakresie bólu związanego z podaniem leku po 16 tygodniach podskórnego (SC) przyjmowania donidalorsenu w porównaniu z uprzednio stosowanym lanadelumabem SC (Tabela 54, Wykres 33, Wykres 34, Tabela 55, Wykres 35).

Poprawę postrzegania terapii potwierdziły również wyniki oceny z wykorzystaniem kwestionariusza TSQM-II, który składa się z 11 pytań, w ramach czterech głównych domen (skuteczności, wygody stosowania, ogólnej satysfakcji oraz działań niepożądanych). Wyniki dla każdej z domen są przeliczane na skalę od 0 do 100 punktów. Wyższy wynik oznacza większą satysfakcję pacjenta z danego aspektu terapii (a w przypadku domeny działań niepożądanych – ich mniejszą uciążliwość). Średnie wyniki TSQM-II wzrosły. W grupie pacjentów uprzednio leczonych lanadelumabem, największą poprawę odnotowano w zakresie wygody użytkowania, a w przypadku chorych wcześniej otrzymujących berotralstat, poprawa była widoczna we wszystkich kluczowych obszarach, w tym w zakresie ogólnego zadowolenia, skuteczności oraz wygody użytkowania. Uzyskane dane dostarczają dowodów na to, że donidalorsen jest postrzegany przez pacjentów jako opcja terapeutyczna o korzystnym profilu skuteczności, a jej stosowanie wiązało się z mniejszym obciążeniem życia codziennego (Tabela 56, Wykres 36, Wykres 37).

Tabela 52.
Jakość życia pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym (AE-QoL) w poszczególnych domenach (OASIS Switch) [27]

Punkt końcowy			LAN → DON Q4W	BER → DON Q4W
			średnia (SEM)	średnia (SEM)
Analiza po 52 tygodniach				
AE-QoL	ogółem	zmiana względem baseline	–11,0 (3,6)	–19,1 (6,7)
Analiza po 16 tygodniach				
AE-QoL	funkcjonowanie	baseline	28,1 (4,3)	33,0 (8,1)
		16 tyg.	14,3 (3,5)	11,9 (4,6)
	zmęczenie/nastrój	baseline	35,8 (4,5)	40,5 (6,3)
		16 tyg.	29,6 (3,9)	19,5 (5,2)
	lęk/wstyd	baseline	36,7 (4,6)	39,8 (7,8)
		16 tyg.	27,2 (4,7)	29,2 (6,9)
	odżywianie	baseline	29,6 (4,2)	29,6 (8,8)
		16 tyg.	24,5 (4,7)	6,3 (3,4)
	ogółem	baseline	33,6 (3,8)	37,2 (6,7)
		16 tyg.	24,5 (3,6)[a]	19,6 (4,2)[b]
		zmiana względem baseline	–8 (2)	–17 (5)

SEM (ang. *standard error of the mean*) – błąd standardowy średniej
Liczba pacjentów z kohorty Switch LAN, dla których dostępne były dane w momencie baseline wyniosła 30, po 16 tyg. leczenia DON Q4W – wyniosła 25, po 52 tyg. leczenia DON Q4W – wyniosła 21.
Liczba pacjentów z kohorty Switch BER, dla których dostępne były dane w momencie baseline wyniosła 11, po 16 tyg. leczenia DON Q4W – wyniosła 10, po 52 tyg. leczenia DON Q4W – wyniosła 10.
a) Średnia poprawa wyników AE-QoL względem wartości wyjściowej uzyskanej podczas stosowania poprzedniego leczenia wyniosła 8,4 punktu.

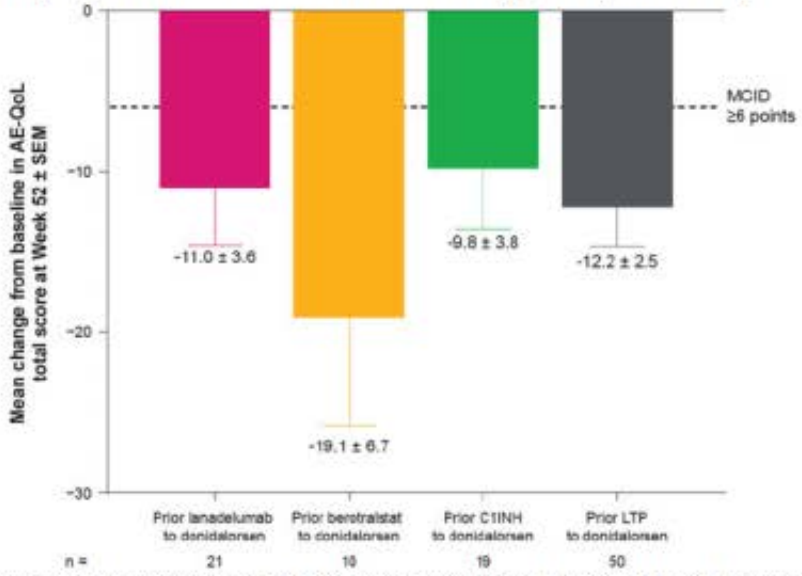
b) Średnia poprawa wyników AE-QoL względem wartości wyjściowej uzyskanej podczas stosowania poprzedniego leczenia wyniosła 17,1 punktu.

Tabela 53.
Jakość życia pacjentów z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym (HAE-QoL) (OASIS Switch) [28]

Punkt końcowy			LAN → DON Q4W	BER → DON Q4W
			średnia (SD)	średnia (SD)
Analiza po 52 tygodniach				
HAE-QoL	ogółem	zmiana względem baseline	6,5 (17,0)	15,8 (27,3)

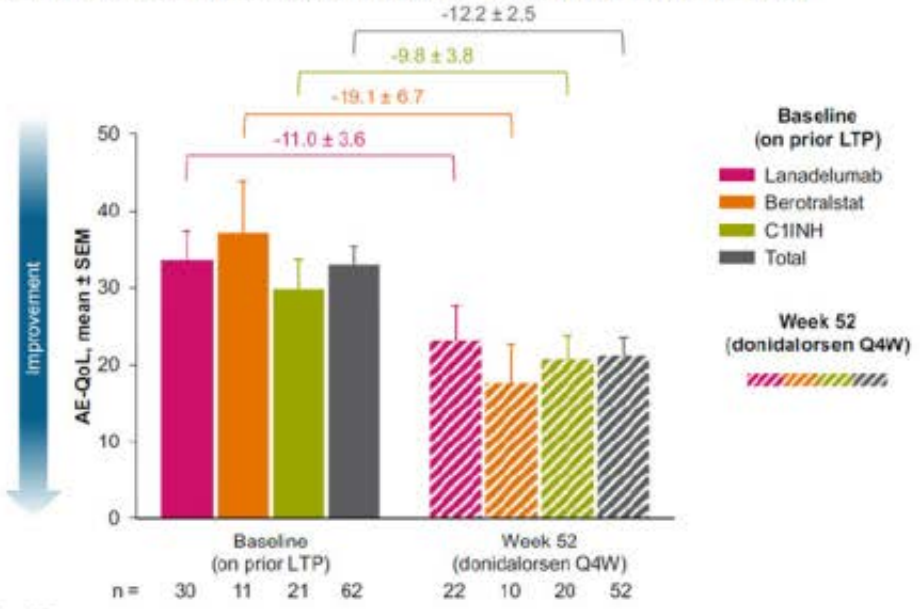
HAE-QoL – kwestionariusz specyficzny chorobowo do oceny jakości życia pacjentów z HAE, składa się z 25 pytań, uzyskiwany wynik mieści się w zakresie 25–135 punktów, wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

Wykres 29.
Ocena jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza AE-QoL w 52 tygodniu (OASIS Switch)



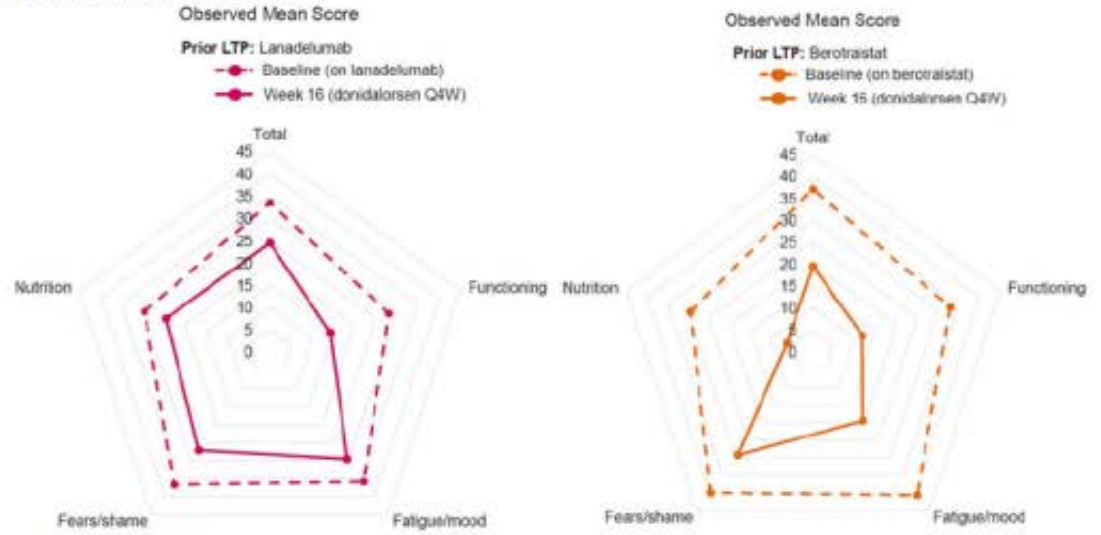
MCID (ang. *minimum clinically important difference*) – minimalna klinicznie istotna różnica; w przypadku AE-QoL ustalona na poziomie ≥6 punktów.
Źródło: Riedl 2025e [32].

Wykres 30.
Ocena jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza AE-QoL w 52 tygodniu (OASIS Switch)



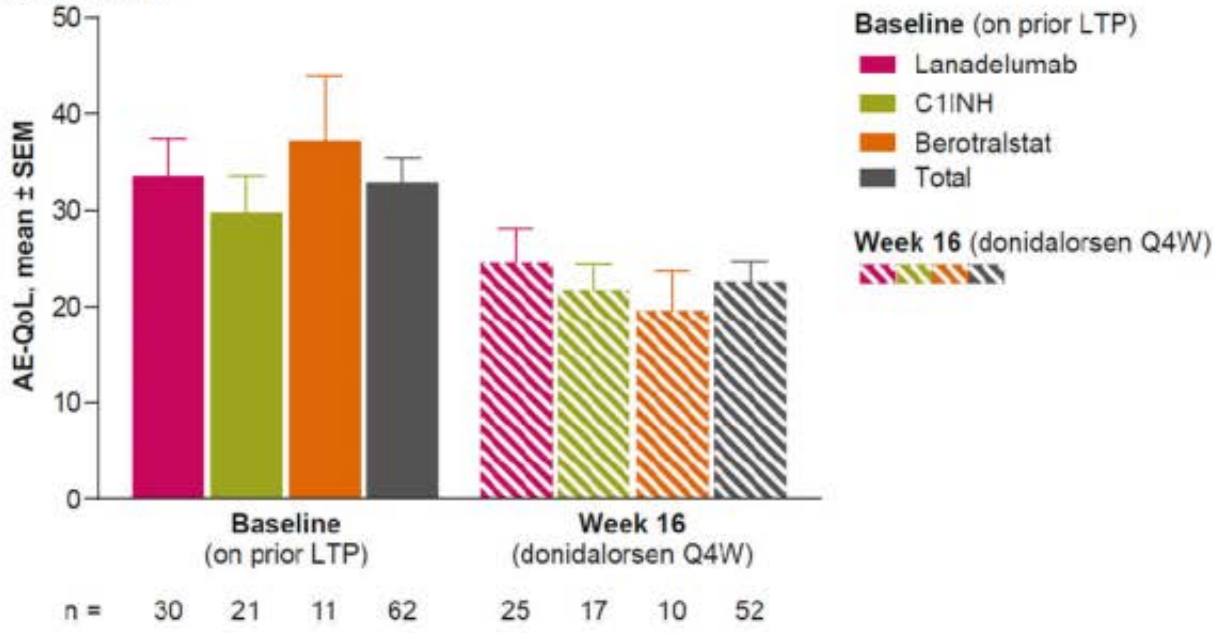
Źródło: Riedl 2026a [28].

Wykres 31.
Ocena jakości życia z obrzękiem naczynioruchowym (AE-QoL) w 16 tygodniu po zmianie stosowanej profilaktyki długoterminowej (OASIS Switch)



Źródło: Riedl 2026a i Riedl 2025b [27, 28].

Wykres 32.
Zmiana względem baseline w 16 tygodniu wyników oceny jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza AE-QoL (OASIS Switch)



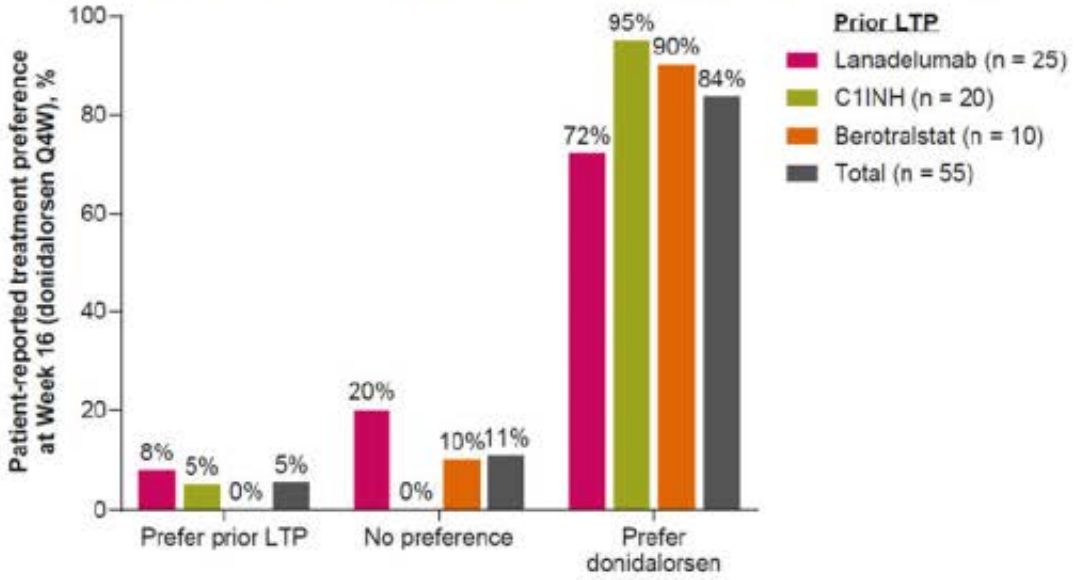
Źródło: Riedl 2025b [27].

Tabela 54.
Preferencje pacjentów w zakresie stosowanej profilaktyki długoterminowej napadów HAE (OASIS Switch) [27]

Punkt końcowy		LAN → DON Q4W	BER → DON Q4W
		n/N (%)	n/N (%)
Preferencje pacjentów w zakresie leczenia w 16 tyg.	preferowany donidalorsen	18/25 (72%)	9/10 (90%)
	brak preferencji	5/20 (20%)	1/10 (10%)
	preferowana uprzednio stosowana LTP	2/25 (8%)	0/10 (0%)

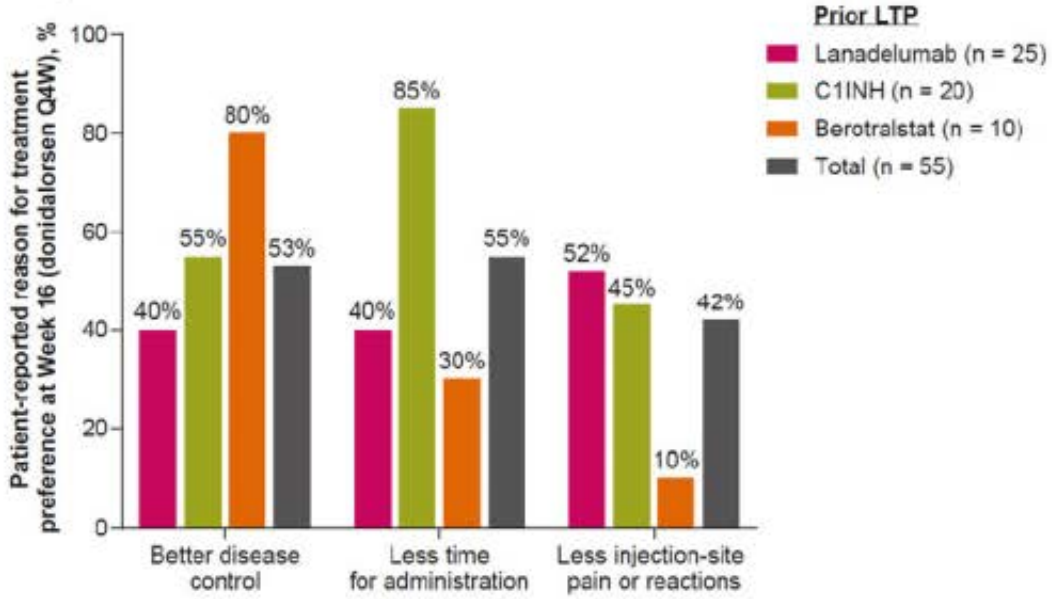
Punkt końcowy		LAN → DON Q4W	BER → DON Q4W
		n/N (%)	n/N (%)
Przyczyny mające wpływ na preferencje pacjentów w zakresie leczenia	lepsza kontrola choroby	10/25 (40%)	16/20 (80%)
	krótszy czas podania	10/25 (40%)	6/20 (30%)
	mniejszy ból lub rzadsze reakcje w miejscu podania	13/25 (52%)	2/20 (10%)

Wykres 33.
Preferencje pacjentów w zakresie stosowanej profilaktyki długoterminowej napadów HAE (OASIS Switch)



Źródło: Riedl 2025b [27].

Wykres 34.
Przyczyny mające wpływ na preferencje pacjentów w zakresie stosowanej profilaktyki długoterminowej napadów HAE (OASIS Switch)



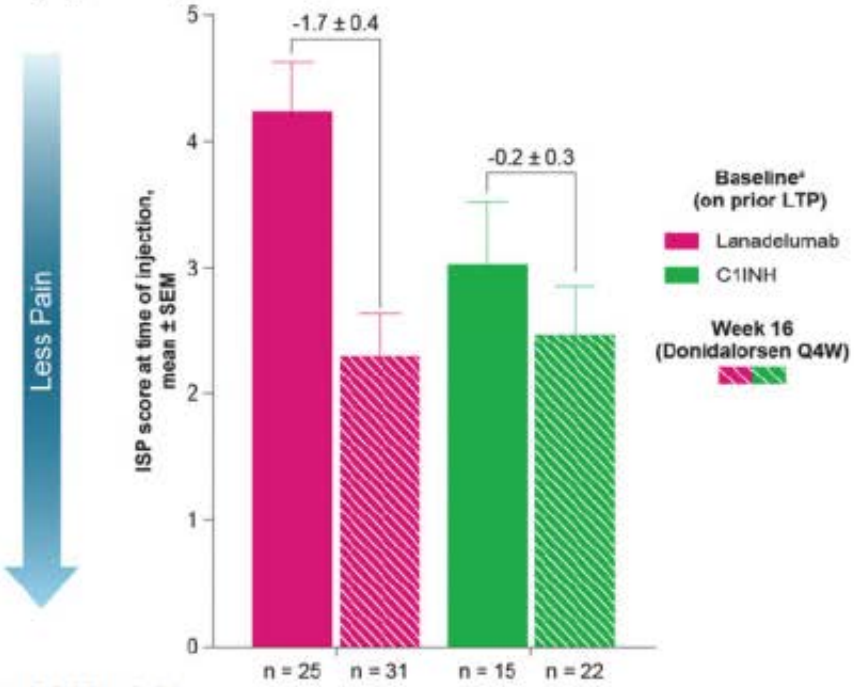
Źródło: Riedl 2025b [27].

Tabela 55.
Ból w miejscu wstrzyknięcia leku (OASIS Switch) [30]

Punkt końcowy		LAN → DON Q4W		BER → DON Q4W	
		N	średnia (SEM)	N	średnia (SEM)
Ból odczuwany przez pacjenta w momencie iniekcji leku	baseline	25	4,2 (bd)	nd	nd[a]
	16 tyg.	31	2,3 (bd)	nd	nd[a]
	zmiana względem baseline		−1,7 (0,4)		nd[a]

SEM (ang. *standard error of the mean*) – błąd standardowy średniej
a) Berotralstat podawany doustnie.

Wykres 35.
Ból w miejscu wstrzyknięcia leku (OASIS Switch)



a) Tydzień 0 w badaniu OASIS Plus Switch
Źródło: Riedl 2025b [30].

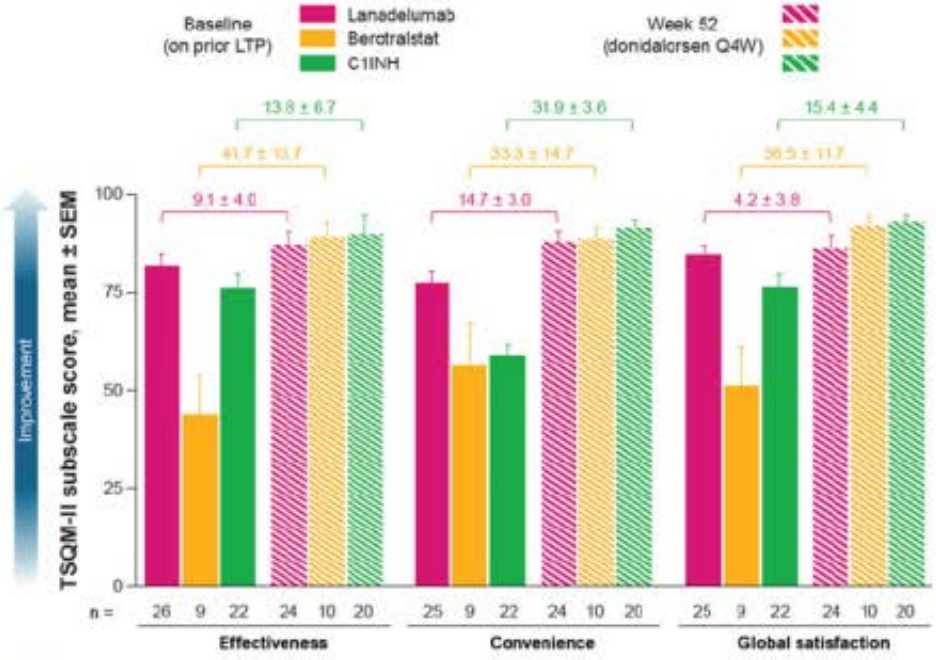
Tabela 56.
Satysfakcja pacjentów z leczenia z wykorzystaniem kwestionariusza (TSQM-II) (OASIS Switch) [27, 28]

Punkt końcowy			LAN → DON Q4W		BER → DON Q4W	
			N	średnia (SEM)	N	średnia (SEM)
Analiza po 52 tygodniach						
TSQM-II	ogólna ocena satysfakcji	zmiana względem baseline		4,2 (17,2)		36,5 (33,0)
Analiza po 16 tygodniach						
TSQM-II[a]	ogólna ocena satysfakcji	baseline	26	84,3 (2,7)[b]	9	50,9 (10,2)
		16 tyg.	27	88,6 (2,4)	10	92,5 (4,0)
		zmiana względem baseline		6 (3)		36 (12)
	skuteczność	baseline	26	82,1 (3,2)	9	43,5 (10,4)
		16 tyg.	27	85,2 (3,5)	10	89,2 (5,8)

Punkt końcowy		LAN → DON Q4W		BER → DON Q4W	
		N	średnia (SEM)	N	średnia (SEM)
	zmiana względem baseline		9 (3)		40 (15)
wygoda stosowania	baseline	26	77,1 (3,5)[b]	9	56,2 (11,5)
	16 tyg.	27	88,1 (2,5)	10	90,0 (4,4)
	zmiana względem baseline		16 (3)		33 (15)

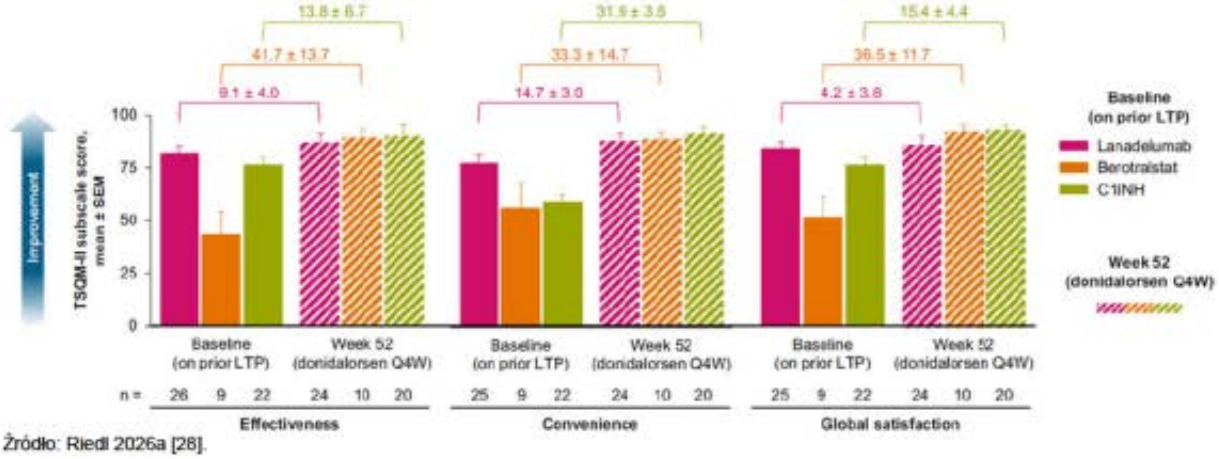
SEM (ang. *standard error of the mean*) – błąd standardowy średniej
TSQM-II (ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication version II*) – kwestionariusz do oceny satysfakcji pacjentów z leczenia
a) Domena działań niepożądanych kwestionariusza TSQM-II, nie została szczegółowo przedstawiona w tabelach wyników ze względu na bardzo małą liczbę zgłoszeń (tylko 5 pacjentów raportowało skutki uboczne w kwestionariuszu w 16. tygodniu), co uniemożliwiło wiarygodne oszacowanie średniej dla tej grupy.
b) Brak danych u jednego pacjenta (N = 25).

Wykres 36.
Satysfakcja pacjentów z leczenia z wykorzystaniem kwestionariusza TSQM-II w 52 tygodniu (OASIS Switch)



Źródło: Riedl 2025e [32].

Wykres 37.
Satysfakcja pacjentów z leczenia z wykorzystaniem kwestionariusza TSQM-II w 52 tygodniu (OASIS Switch)



Źródło: Riedl 2026a [28].

5.2.4. Zdarzenia niepożądane

Wyniki analizy przeprowadzonej po 52 tygodniach wskazują, że donidalorsen był dobrze tolerowany przez pacjentów z HAE zmieniających dotychczasową profilaktykę długoterminową (LTP) na nowy schemat leczenia. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania OASIS Plus Switch była ocena częstości występowania oraz nasilenia zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie terapii (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse events*). W analizowanej grupie 64 pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku, zdarzenia niepożądane zgłosiło 56 osób (88%), przy czym większość z nich, bo aż 80%, miało charakter łagodny lub umiarkowany. Zdarzenia o poważnym nasileniu odnotowano jedynie u 5 pacjentów (8%). Do najczęściej zgłaszanych AE należały zakażenia górnych dróg oddechowych (24%), zapalenie części nosowej gardła (19%), ból głowy (16%) oraz rumień w miejscu wstrzyknięcia (16%). Warto podkreślić, że w badaniu nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) związanych z terapią donidalorsenem. Przerwanie leczenia z powodu AE wystąpiło u jednego pacjenta (2%) i było spowodowane powikłaniami trwającej zastoinowej niewydolności serca, co uznano za niezwiązane z badanym lekiem. Ponadto, podawanie donidalorsenu nie wiązało się z żadnymi klinicznie istotnymi zmianami w parametrach życiowych, zapisach elektrokardiograficznych ani wynikach badań laboratoryjnych (Tabela 57, Tabela 58).

Tabela 57.
Zdarzenia niepożądane (OASIS Switch) [27, 28, 31, 32]

Punkt końcowy		ogółem	LAN → DON Q4W	BER → DON Q4W
		n/N (%)[a]	n/N (%)	n/N (%)
Analiza po 52 tygodniach leczenia DON Q4W				
TEAE		56/64 (88%)	26/31 (84%)	11/11 (100%)
TRAE		24/64 (38%)	12/31 (39%)	6/11 (55%)
AE prowadzące do zaprzestania leczenia		1/64 (2%)	1/31 (3%)	0/11 (0%)
SAE ogółem		1/64 (2%)	1/31 (3%)	0/11 (0%)
SAE związane z leczeniem		0/64 (0%)	0/31 (0%)	0/11 (0%)
Nasilenie AE	łagodne	14/64 (22%)	4/31 (13%)	5/11 (45%)
	umiarkowane	37/64 (58%)	19/31 (61%)	5/11 (45%)
	poważne	5/64 (8%)	3/31 (10%)	1/11 (9%)
Analiza po 16 tygodniach leczenia DON Q4W				
TEAE		45/64 (70%)	22/31 (71%)	8 /11 (73%)
TRAE		17/64 (27%)	9/31 (29%)	4/11 (36%)
AE prowadzące do zaprzestania leczenia		1/64 (2%)[b]	1/31 (3%)	0/11 (0%)
SAE ogółem		1/64 (2%)	1/31 (3%)	0/11 (0%)
SAE związane z leczeniem		0/64 (0%)	bd	bd
Nasilenie AE	łagodne	17/64 (27%)	5/31 (16%)	6/11 (55%)
	umiarkowane	25/64 (39%)	15/31 (48%)	1/11 (9%)

Punkt końcowy	ogółem	LAN → DON Q4W	BER → DON Q4W
	n/N (%)[a]	n/N (%)	n/N (%)
poważne	3/64 (5%)	2/31 (6%)	1/11 (9%)

TEAE (ang. *treatment-emergent adverse events*) – zdarzenia niepożądane, które wystąpiły lub pogorszyły się po podaniu pierwszej dawki interwencji przydzielonej w ramach badania
TRAE (ang. *treatment related adverse* events) – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
a) W publikacji głównej (Riedl 2025b) podano informacje na temat zdarzeń niepożądanych po 16 tygodniach łącznie dla wszystkich pacjentów włączonych do badania OASIS Plus Switch (N = 64). Wyniki dla podgrup pacjentów uprzednio leczonych LAN oraz BER z kohorty Switch pochodzą z doniesienia konferencyjnego Riedl 2025c.
b) Jeden pacjent zaprzestał leczenia z powodu SAE (zastoinowa niewydolność serca), które zostało uznane za niezwiązane z podawanym leczeniem.

Tabela 58.
Poszczególne zdarzenia niepożądane (OASIS Switch) [27, 28, 31, 32]

Punkt końcowy	ogółem	LAN → DON Q4W	BER → DON Q4W
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Analiza po 52 tygodniach leczenia DON Q4W (TEAE, które wystąpiły u >5% pacjentów)			
Infekcja górnych dróg oddechowych	15/64 (24%)	8/31 (26%)	2/11 (18%)
Zapalenie części nosowej gardła	12/64 (19%)	6/31 (19%)	3/11 (27%)
Ból głowy	10/64 (16%)	4/31 (13%)	3/11 (27%)
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	10/64 (16%)	4/31 (13%)	2/11 (18%)
Zmęczenie	7/64 (11%)	3/31 (10%)	2/11 (18%)
Świąd w miejscu wstrzyknięcia	7/64 (11%)	3/31 (10%)	2/11 (18%)
Zapalenie zatok	6/64 (9%)	3/31 (10%)	0/11 (0%)
Zapalenie dróg moczowych	6/64 (9%)	3/31 (10%)	1/11 (9%)
Ból stawów	5/64 (8%)	3/31 (10%)	0/11 (0%)
Ból w miejscu wstrzyknięcia	5/64 (8%)	3/31 (10%)	1/11 (9%)
Kaszel	4/64 (6%)	2/31 (6%)	1/11 (9%)
Dyspepsja	4/64 (6%)	3/31 (10%)	1/11 (9%)
Podwyższone enzymy wątrobowe	4/64 (6%)	4/31 (13%)	0/11 (0%)
Siniak w miejscu wstrzyknięcia	4/64 (6%)	2/31 (6%)	1/11 (9%)
Przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia	4/64 (6%)	1/31 (3%)	1/11 (9%)
Naciągnięcie mięśnia	4/64 (6%)	3/31 (10%)	0/11 (0%)
Nudności	4/64 (6%)	4/31 (13%)	0/11 (0%)
Wymioty	4/64 (6%)	3/31 (10%)	0/11 (0%)
Analiza po 16 tygodniach leczenia DON Q4W (TEAE, które wystąpiły u ≥5% pacjentów)			
Infekcja górnych dróg oddechowych	10/64 (16%)	bd	bd
Zapalenie części nosowej gardła	7/64 (11%)	bd	bd
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	7/64 (11%)	3/31 (10%)	1/11 (9%)
Ból głowy	6/64 (9%)	bd	bd

Punkt końcowy	ogółem	LAN → DON Q4W	BER → DON Q4W
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Świąd w miejscu wstrzyknięcia	5/64 (8%)	3/31 (10%)	2/11 (18%)
Zmęczenie	5/64 (8%)	bd	bd
Ból w miejscu wstrzyknięcia	4/64 (6%)	3/31 (10%)	0/11 (0%)
Ból stawów	3/64 (5%)	bd	bd
Biegunka	3/64 (5%)	bd	bd
Wirusowe zakażenie przewodu pokarmowego	3/64 (5%)	bd	bd
Naciągnięcie mięśnia	3/64 (5%)	bd	bd
Siniak w miejscu wstrzyknięcia	nd	1/31 (3%)	1/11 (9%)

TEAE (ang. *treatment-emergent adverse events*) – zdarzenia niepożądane, które wystąpiły lub pogorszyły się po podaniu pierwszej dawki interwencji przydzielonej w ramach badania

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 59.

[redacted]

Tabela 60.

[redacted]

Tabela 61.

[redacted]

[redacted]

Tabela 62.

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 63.

[redacted]

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

[redacted]

Tabela 64.

[redacted]

Tabela 65.

[redacted]

Tabela 66.

[redacted]

[redacted]

Tabela 67.

[redacted]

Tabela 68.

[redacted]

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

[redacted]

6. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne (Raja 2024 [66] oraz Longhurst 2024 [67]) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo donidalorsenu w rutynowej profilaktyce napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE).

W ramach przeglądu Raja 2024 [66] przeprowadzono metaanalizę wyników dwóch badań dla donidalorsenu (OASIS-HAE oraz Fijen 2022), przeprowadzonych w populacji 110 pacjentów z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym. Wykazano istotne statystycznie zmniejszenie średniej miesięcznej liczby napadów HAE w 17. tygodniu leczenia, ze średnią różnicą wynoszącą -1,61 w porównaniu z grupą placebo, przy czym efekt ten był szczególnie wyraźny w grupie otrzymującej lek co 4 tygodnie (Q4W) w porównaniu do grupy leczonej co 8 tygodni (Q8W). Podobne korzyści odnotowano w analizie przeprowadzonej po 5. tygodniu stosowania terapii, w okresie stabilizacji efektu leczenia średnia różnica w liczbie napadów wyniosła -1,72. Wyraźny spadek liczby napadów o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim stwierdzono jedynie w grupie stosującej DON Q4W. Pacjenci przyjmujący donidalorsen rzadziej wymagali leczenia doraźnego w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (MD = -1,32). Stosowanie donidalorsenu wiązało się z istotnym wzrostem prawdopodobieństwa osiągnięcia redukcji miesięcznej liczby napadów ≥50%, ≥70% oraz ≥90%, gdzie dla najwyższego progu redukcji ryzyko względne (RR) wyniosło 6,56. Odnotowano także statystycznie istotne zwiększenie liczby pacjentów całkowicie wolnych od napadów HAE po 5. tygodniu leczenia (RR = 5,38). W zakresie bezpieczeństwa wyniki metaanalizy nie wskazywały na istnienie istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 69, Wykres 38, Wykres 39, Wykres 40, Wykres 41, Wykres 42, Wykres 43, Wykres 44, Wykres 45, Wykres 46, Tabela 71).

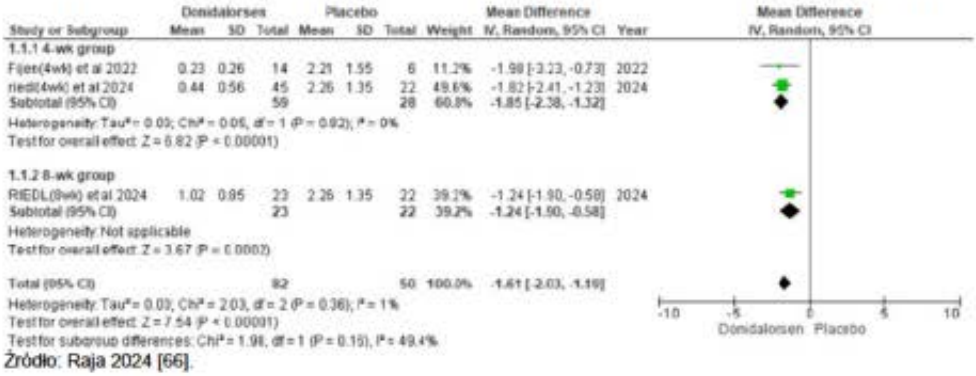
Celem przeglądu Longhurst 2024 [67]była charakterystyka napadów HAE u pacjentów stosujących profilaktykę długoterminową (LTP) oraz ocena zapotrzebowania na równoczesne leczenie doraźne, a tym samym określenie odsetka pacjentów, którzy mimo leczenia zapobiegawczego nadal doświadczają napadów HAE, co stoi w sprzeczności z nadrzędnym celem terapeutycznym, jakim jest pełna kontrola choroby. Wśród ocenianych terapii uwzględniono donidalorsen, dla którego w momencie przeprowadzenia przeszukania do przeglądu systematycznego dostępne były wyniki 1 badania fazy II (Fijen 2022). W badaniu Fijen 2022 wykazano wysoką skuteczność DON Q4W, 12 z 13 pacjentów (92%) pozostało wolnych od napadów w okresie między 5. a 17. tygodniem terapii. Dla porównania, w badaniach fazy III dla innych nowoczesnych leków, odsetki pacjentów wolnych od napadów HAE były zróżnicowane (C1-INH 40%, lanadelumab 44% (zwiększenie do 77% między 70. a 182. dniem), garadacimab 62%). W przypadku berotralstatu nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy w ocenie uzyskania braku napadów HAE w porównaniu z grupą placebo w 24. tygodniu badania. Starsze i obecnie niepreferowane metody profilaktyki, takie jak androgeny (np. danazol) czy leki antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy), cechowały się w badaniach obserwacyjnych znacznie niższymi odsetkami pacjentów wolnych od napadów HAE, wynoszącymi 24–38% oraz poniżej 20%. Dodatkowo, wyniki analizy wskazują, że u pacjentów stosujących LTP napady HAE występowały we

wszystkich lokalizacjach anatomicznych, w tym w obrębie krtani, gdzie stanowiły one od 2% do 7% wszystkich przypadków. Mimo, że profilaktyka napadów HAE może przyczyniać się do zmniejszenia średniego nasilenia napadów, co wykazano dla C1-INH i lanadelumabu w porównaniu z placebo, kluczowe badania kliniczne nie dostarczyły wystarczających dowodów na istotną redukcję ciężkości lub czasu trwania napadów HAE w stosunku do wartości sprzed rozpoczęcia stosowania LTP. Większość napadów które wystąpiły podczas stosowania profilaktyki wymagało podania leczenia doraźnego – w badaniach klinicznych dotyczyło to od 49% do 83% napadów HAE, a w danych z rejestrów i rzeczywistej praktyki klinicznej wskaźnik ten przekraczał nawet 90%. Zdaniem autorów przeglądu, osiągnięcie stanu całkowitego braku napadów HAE pozostaje wyzwaniem, a dostęp do skutecznej terapii doraźnej pozostaje niezbędny nawet przy stosowaniu nowoczesnej LTP (Tabela 70, Tabela 71).

Tabela 69.
Charakterystyka odnalezionego opracowania wtórnego Raja 2024 [66]

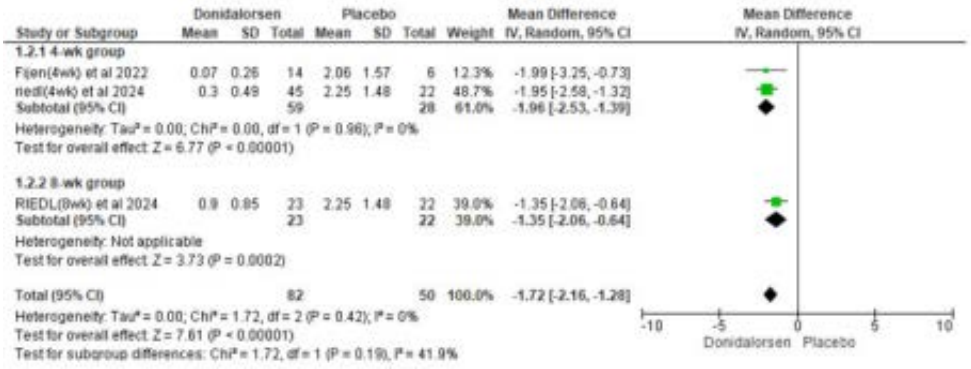
Kryterium	Opis
Cel	Porównanie raportowanych w RCT danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania donidalorsenu u pacjentów z HAE
Źródła informacji medycznej (data przeszukania / rodzaj analizy)	MEDLINE, CENTRAL oraz referencje odnalezionych publikacji (sierpień 2024 / analiza ilościowa)
Porównywane interwencje	donidalorsen vs placebo
Liczba badań (liczba pacjentów)	2 badania RCT (N = 110)
Oceniane punkty końcowe	średnia miesięczna liczba napadów HAE, odsetek pacjentów z redukcją napadów HAE o ≥50%, ≥70% i ≥90%, liczba napadów HAE o nasileniu o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, liczba napadów HAE wymagających leczenia doraźnego, profil bezpieczeństwa
Wnioski	Wyniki przeglądu systematycznego wskazują na wysoką skuteczność donidalorsenu w redukcji napadów HAE oraz korzystny profil bezpieczeństwa leku.
Ocena w skali AMSTAR II	przegląd krytycznie niskiej jakości

Wykres 38.
Średnia miesięczna liczba napadów HAE od 1 do 17 tygodnia leczenia donidalorsenem (wyniki metaanalizy Raja 2024)



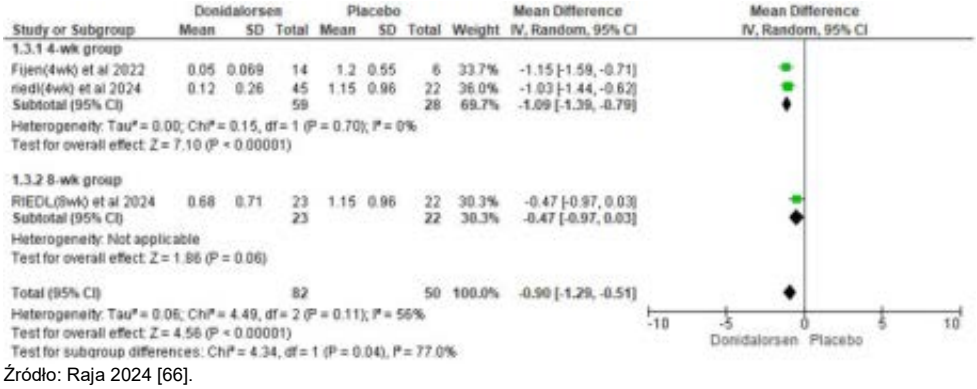
Źródło: Raja 2024 [66].

Wykres 39.
Średnia miesięczna liczba napadów HAE od 5 do 17 tygodnia leczenia donidalorsenem (wyniki metaanalizy Raja 2024)



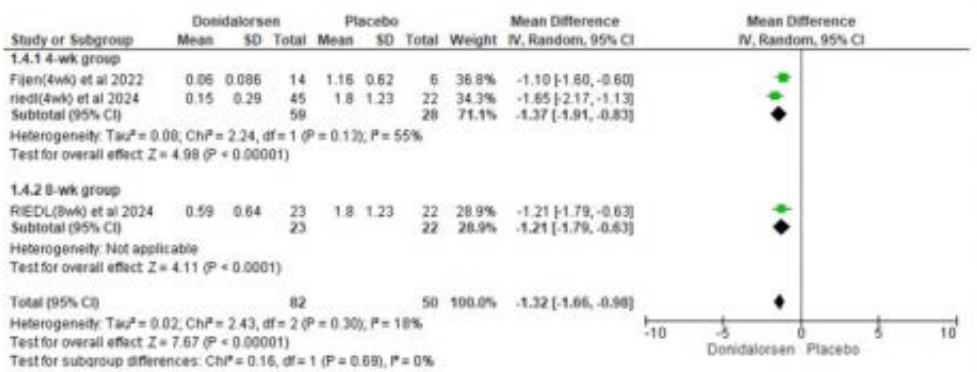
Źródło: Raja 2024 [66].

Wykres 40.
Średnia miesięczna liczba napadów HAE o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim od 5 do 17 tygodnia leczenia donidalorsenem (wyniki metaanalizy Raja 2024)



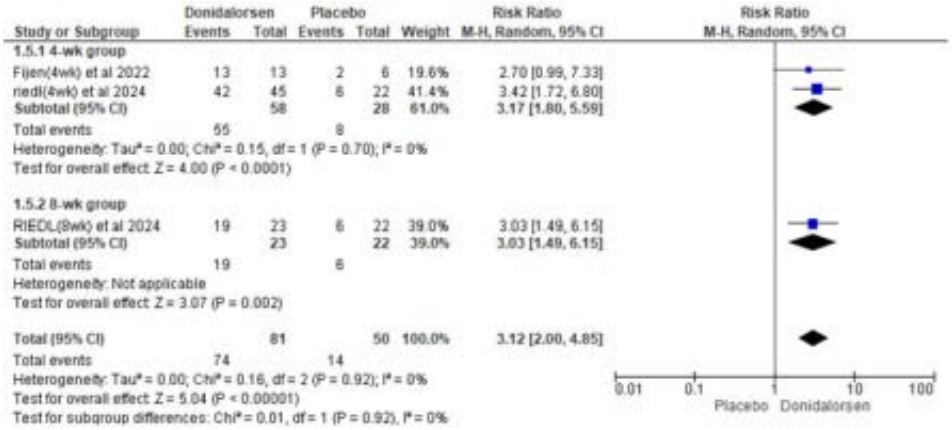
Źródło: Raja 2024 [66].

Wykres 41.
Średnia miesięczna liczba napadów HAE wymagających leczenia doraźnego od 5 do 17 tygodnia leczenia donidalorsenem (wyniki metaanalizy Raja 2024)



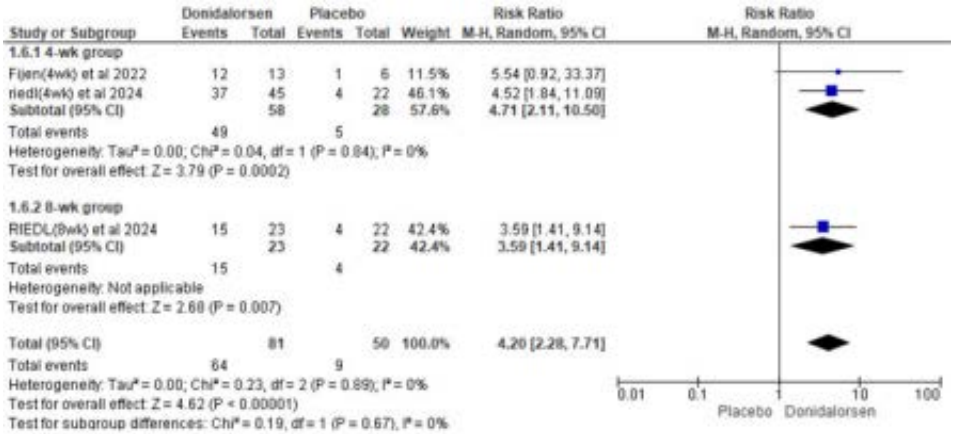
Źródło: Raja 2024 [66].

Wykres 42.
Odsetek pacjentów z redukcją napadów HAE o ≥50% (wyniki metaanalizy Raja 2024)



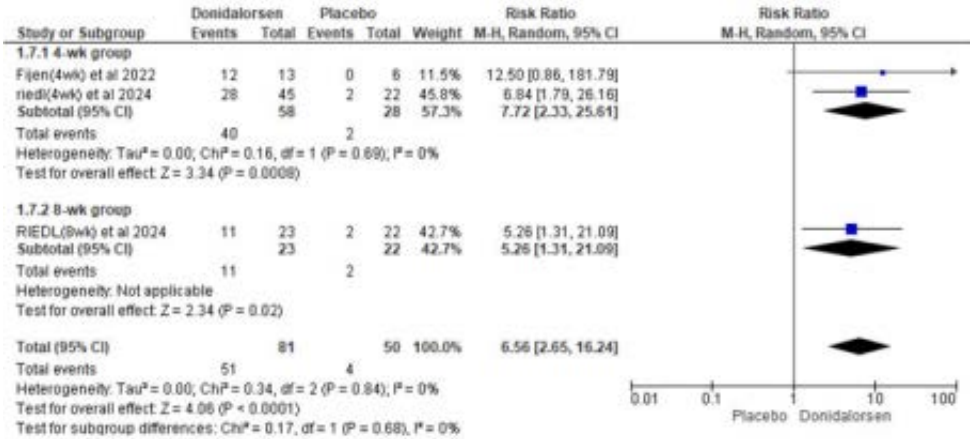
Źródło: Raja 2024 [66].

Wykres 43.
Odsetek pacjentów z redukcją napadów HAE o ≥70% (wyniki metaanalizy Raja 2024)



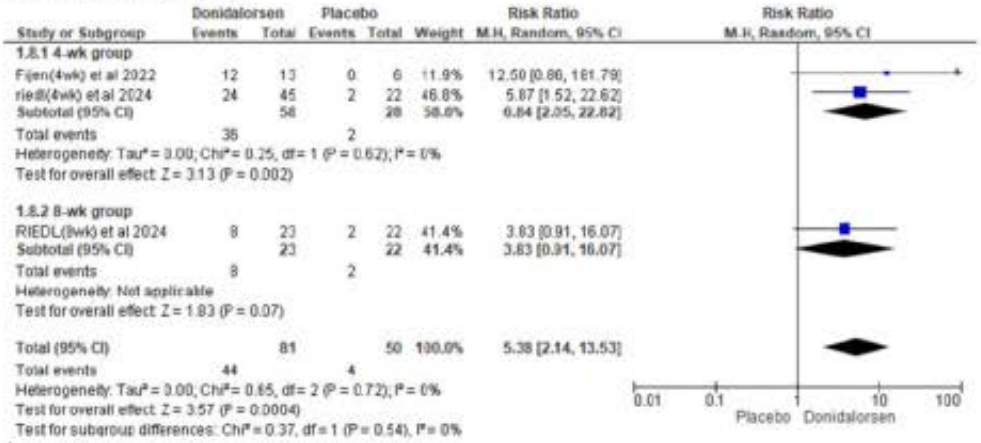
Źródło: Raja 2024 [66].

Wykres 44.
Odsetek pacjentów z redukcją napadów HAE o ≥90% (wyniki metaanalizy Raja 2024)



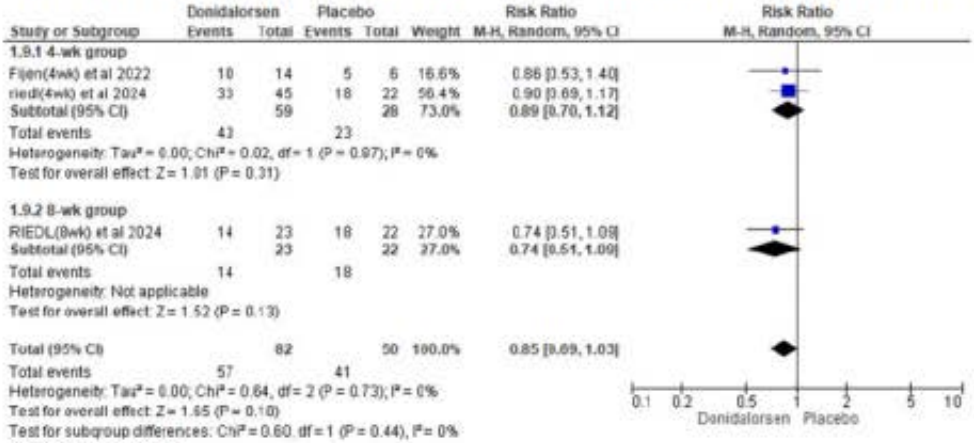
Źródło: Raja 2024 [66].

Wykres 45.
Odsetek pacjentów całkowicie wolnych od napadów HAE od 5 do 17 tygodnia leczenia donidalorsenem (wyniki metaanalizy Raja 2024)



Źródło: Raja 2024 [66].

Wykres 46.
Zdarzenia niepożądane w przebiegu leczenia donidalorsenem (wyniki metaanalizy Raja 2024)



Źródło: Raja 2024 [66].

Tabela 70.
Charakterystyka odnalezionego opracowania wtórnego Longhurst 2024 [67]

Kryterium	Opis
Cel	Ocena i charakterystyka napadów wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u pacjentów otrzymujących profilaktykę długoterminową (LTP)
Źródła informacji medycznej (data przeszukania / rodzaj analizy)	MEDLINE przez PubMed (15 maja 2023 / analiza jakościowa)
Porównywane interwencje	C1-INH pochodzenia osoczowego, LAN, BER, atenuowane androgeny (w tym danazol, stanozolol, oksandrolon oraz metylotestosteron), leki antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy (TA) oraz kwas aminokapronowy), garadacimab, DON, ruconest (rekombinowany inhibitor C1), SHP616 (podskórny C1-INH pochodzenia osoczowego z hialuronidazą)
Liczba badań (liczba pacjentów)	45 badań w tym RCT, nRCT, badania jednoramienne, badania obserwacyjne, opisy przypadków Do przeglądu włączono 1 badanie pierwotne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia donidalorsenem – Fijen 2022
Oceniane punkty końcowe	Odsetek pacjentów wolnych od napadów HAE, miejsce wystąpienia obrzęku (obwodowe, brzuszne, twarzy oraz krtani), ciężkość napadów HAE, czas trwania napadów HAE, napady HAE wymagające leczenia doraźnego, częstość napadów HAE, odpowiedź kliniczna, czas trwania okresu wolnego od napadów, czas, w którym pacjent odczuwał dolegliwości związane z obrzękiem naczynioruchowym, charakterystyka pacjentów doświadczających napadów HAE

Kryterium	Opis
Wnioski	Donidalorsen został uwzględniony w przeglądzie jako lek w trakcie badań. Donidalorsen (podobnie jak garadacimab) nie był w momencie publikacji przeglądu lekiem zatwierdzonym przez organy regulacyjne (FDA/EMA), dlatego dane na jego temat zostały omówione w sekcji dotyczącej nowatorskich terapii. Autorzy przeglądu systematycznego wskazali, że w badaniu Fijen 2022 (CS2), 12 z 13 uczestników (92%) leczonych dawką 80 mg DON co 4 tygodnie pozostało wolnych od napadów HAE w okresie od 5. do 17. tygodnia terapii.
Ocena w skali AMSTAR II	przegląd krytycznie niskiej jakości

Tabela 71.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Domena	Raja 2024 [66]	Longhurst 2024 [67]
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	Tak	Tak
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiekolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	Nie	Częściowo tak
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	Nie	Tak
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	Częściowo tak	Nie
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	Tak	Tak
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	Tak	Tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	Nie	Nie
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	Częściowo tak	Częściowo tak
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	Tak	Tak
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	Nie	Nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	Tak	ND
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	Tak	ND
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	Tak	Tak
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	Tak	Tak
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie	ND
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	Nie	Tak
DOMENY KRYTYCZNE:	**3 x NIE**	**2 x NIE**
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	**3 x NIE**	**1 x NIE**
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	**krytycznie niska**	**krytycznie niska**

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne. ND – nie dotyczy.
Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. Przegląd wysokiej jakości: brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; przegląd umiarkowanej jakości: >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; przegląd niskiej jakości: jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; przegląd krytycznie niskiej jakości: >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych.

7. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania donidalorsenu opublikowanych na stronach internetowych następujących urzędów i agencji ds. leków:

- Polski Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejska Agencja Leków (EMA),
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA),
- Światowa Organizacja Zdrowia (WHO).

Dostępne dane dotyczące liczby zgłoszonych dotychczas zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse events*) u pacjentów leczonych z wykorzystaniem donidalorsenu do systemu FDA (FAERS, ang. *Adverse Event Reporting System*) przedstawiono w tabeli (Tabela 72).

Dane na temat liczby działań niepożądanych (ADR, ang. *adverse drug reactions*) zgłoszonych po zastosowaniu ocenianej substancji czynnej zebrane w bazach WHO (VigiAccess) przedstawiono w tabeli (Tabela 73).

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania donidalorsenu na stronach polskiego URPL ani raportów ADR dotyczących donidalorsenu w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (EudraVigilance) [74].

Tabela 72.
Liczba raportowanych zdarzeń niepożądanych dla donidalorsenu na podstawie danych FDA – FAERS (stan na 9 marca 2026 roku) [75]

Zdarzenia	Liczba zgłoszonych zdarzeń niepożądanych dla:
	DON (2025)
AE ogółem	131
AE uznane jako ciężkie (w tym zgony)	10
Zgony	0

Tabela 73.
Działania niepożądane według kategorii dla donidalorsenu na podstawie danych WHO (stan na 9 marca 2026 roku) [76]

Kategoria	DON (2026-)
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3

8. Wnioski

Donidalorsen (produkt leczniczy Dawnzera) stanowi wysoce skuteczną opcję terapeutyczną o korzystnym profilu bezpieczeństwa w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych. Donidalorsen wyróżnia się na tle alternatywnych opcji terapeutycznych niską częstotliwością podawania przy wysokiej skuteczności działania, co przekłada się na poprawę jakości życia pacjentów z HAE.

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii donidalorsenem potwierdzono w badaniach klinicznych III fazy o wysokiej wiarygodności. Celem długoterminowej profilaktyki (LTP) jest kontrola choroby poprzez zapobieganie obrzękom. W badaniu rejestracyjnym OASIS-HAE, podawanie donidalorsenu w dawce 80 mg co 4 tygodnie (DON Q4W) doprowadziło do 81% redukcji miesięcznego wskaźnika napadów HAE w porównaniu z placebo w okresie 25 tygodni. Pełny efekt kliniczny donidalorsenu był osiągany w ciągu 25 do 30 dni, co wiąże się z czasem niezbędnym do naturalnej degradacji prekallikreiny krążącej w osoczu. W okresie stabilizacji efektu leczenia (od 5. do 25. tygodnia) obserwowana redukcja była jeszcze wyższa i wyniosła 87%. Dodatkowo, stosowanie leku w schemacie comiesięcznym prowadziło do zmniejszenia częstości napadów o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim o 89% oraz redukcji liczby napadów wymagających leczenia doraźnego (ratunkowego) o 92%.

Dostępne wyniki przedłużenia badania OASIS-HAE trwającego 52 tygodnie (OASIS OLE) wskazują, że terapia DON Q4W wiązała się z 94% redukcją względem *baseline* (z badania OASIS-HAE) wskaźnika napadów HAE. W czasie 52 tygodni badania wskaźnik napadów HAE utrzymywał się na podobnym, niskim poziomie zarówno w grupie leczonej DON Q4W jak i przy rzadszej częstości podania co 8 tygodni (DON Q8W).

Jednym z kluczowych dowodów skuteczności donidalorsenu jest także wysoki odsetek pacjentów całkowicie wolnych od napadów HAE. W badaniu OASIS-HAE, w grupie DON Q4W, ponad połowa pacjentów (53%) nie doświadczyła żadnego napadu HAE między 5. a 25. tygodniem badania, w porównaniu z jedynie 9% w grupie placebo (RR [95% CI] = 5,87 [1,52; 22,62], NNT = 3 [2; 4]). Efekt kliniczny leczenia potwierdzono w oparciu o wynik testu AECT, gdzie minimalna klinicznie istotna różnica została ustalona na poziomie 3 punktów. W ramieniu DON Q4W, aż 90% pacjentów miało istotną klinicznie poprawę kontroli choroby, w porównaniu z 40% w grupie placebo (RR [95% CI] = 2,26 [1,31; 3,90], NNT = 2 [2; 4]). Po 52 tygodniach odsetek pacjentów z dobrze kontrolowaną chorobą (AECT ≥10 punktów), wyniósł 96% w grupie DON Q4W oraz 100% w grupie DON Q8W.

Terapia donidalorsenem wiązała się z istotnym, pozytywnym wpływem na codzienne funkcjonowanie i dobrostan pacjentów z HAE. W badaniu OASIS-HAE, pacjenci leczeni DON Q4W uzyskali poprawę w łącznym wyniku AE-QoL o 24,8 punktu, co znacznie przekracza próg zmiany istotnej klinicznie (ustalony na poziomie 6 punktów). Warto zauważyć, że aż 88% pacjentów w grupie DON Q4W osiągnęło poprawę o znaczeniu klinicznym, w porównaniu z 45% w grupie placebo (RR [95% CI] = 1,96 [1,19; 3,22], NNT

= 3 [2; 6]). Odnotowano znaczącą poprawę w domenach funkcjonowania, lęku/wstydu oraz odżywiania. Stosowanie leku wiązało się z redukcją wpływu choroby na produktywność w pracy i szkole oraz ograniczenia w codziennych aktywnościach. W 52-tygodniowym okresie badania, poprawa średniej dla wyniku ogólnego AE-QoL wyniosła 28,1 punktów w grupie DON Q4W oraz 26,7 punktów w grupie DON Q8W. Wysoki poziom satysfakcji pacjentów z leczenia donidalorsenem i wyraźną poprawę ich stanu zdrowia udowodniono także w oparciu o wyniki w skali PGI-C (ang. *Patient Global Impression of Change*), PGIS (ang. *Patient Global Impression of Severity*), WPAI+CIQ (ang. *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire plus Classroom Impairment Questions*) oraz TSQM-II (ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication version II*). Dodatkowo, stosowanie donidalorsenu wiązało się ze znaczną redukcją zapotrzebowania na nagłą pomoc medyczną w porównaniu z grupą placebo, co przekłada się na mniejsze obciążenie systemu opieki zdrowotnej.

Profil bezpieczeństwa donidalorsenu uznano za akceptowalny. Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi po 52 tygodniach leczenia były grypa (18%) oraz zapalenie nosogardzieli (18%). Warto podkreślić, że wszystkie reakcje w miejscu podania leku miały nasilenie łagodne i ustępowały samoistnie.

Dostępne wyniki leczenia donidalorsenem w 4-letnim okresie obserwacji (w ramach przedłużenia badania Fijen 2022) wskazują na utrzymanie skuteczności i akceptowalny profil bezpieczeństwa DON w ramach długoterminowej profilaktyki napadów HAE. Średni miesięczny wskaźnik napadów HAE u pacjentów uczestniczących w badaniu OLE uległ redukcji o 97% w porównaniu z wartością wyjściową, przy czym u osób przyjmujących DON Q4W spadek ten wyniósł 97%, a u pacjentów, którzy przeszli na schemat Q8W – 83%. Skuteczność leku potwierdza fakt, że od 4. tygodnia leczenia do zakończenia okresu obserwacji pacjenci pozostawali wolni od napadów średnio przez 99,8% dni obserwacji. Mediana najdłuższego okresu bez jakiegokolwiek napadu HAE wyniosła 990 dni, co odpowiada niemal 2,7 roku stabilnej kontroli choroby. Spośród ośmiu pacjentów, którzy otrzymywali DON Q8W, dwóch pozostało całkowicie wolnych od napadów przez cały okres leczenia. Terapia donidalorsenem przełożyła się również na znaczącą poprawę jakości życia, mierzoną kwestionariuszem AE-QoL, w którym średni wynik całkowity poprawił się o 21,3 punktu, przekraczając próg minimalnej istotnej różnicy klinicznej wynoszący 6 punktów. Pod względem bezpieczeństwa donidalorsen był dobrze tolerowany, a większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Przez cały 4-letni okres obserwacji nie wystąpiły żadne poważne zdarzenia niepożądane ani zgony związane z terapią u pacjentów z HAE typu 1 lub 2. Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak przebarwienia (18%), rumień (12%) czy reakcje miejscowe (12%).

Zamiana terapii stosowanych w ramach długoterminowej profilaktyki (LTP) jest dobrze tolerowana, klinicznie bezpieczna i prowadzi do dalszej redukcji napadów HAE oraz znaczącej poprawy jakości życia i satysfakcji pacjentów, co udowodniono w badaniu klinicznym III fazy (OASIS Plus Switch). Podczas zmiany terapii nie zaobserwowano żadnych przejściowych wzrostów częstości napadów, co potwierdza bezpieczeństwo zastosowanych schematów zmiany LTP. Analiza po 52 tygodniach wskazuje na

redukcję względem *baseline* wskaźnika napadów HAE o 64% w grupie chorych uprzednio leczonych lanadelumabem oraz o 83% wśród pacjentów stosujących wcześniej berotralstat. Co więcej, odsetek pacjentów z dobrze kontrolowaną chorobą (wynik ≥10 w teście AECT) wzrósł z 67% w momencie włączenia do badania do 82% po 52 tygodniach stosowania donidalorsenu. Należy zauważyć, że obok raportowanej poprawy jakości życia pacjenci zmieniający lanadelumab na donidalorsen najczęściej wskazywali na mniejszy ból lub rzadsze reakcje w miejscu wstrzyknięcia, natomiast pacjenci przechodzący z berotralstatu na donidalorsen podkreślali lepszą kontrolę choroby.

9. Ograniczenia

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej należy interpretować mając na uwadze następujące ograniczenia:

- Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE) należy do chorób rzadkich, tym samym liczebność populacji w odnalezionych badaniach klinicznych jest stosunkowo niewielka. Do badania OASIS-HAE włączono 91 pacjentów, w przedłużeniu badania OASIS Plus OLE brało udział 83 pacjentów, w ramach kohorty zmieniającej leczenie w ramach profilaktyki długoterminowej (LTP) badania OASIS Plus Switch, 31 pacjentów uprzednio leczonych lanadelumabem (LAN), otrzymało donidalorsen (DON) oraz 11 pacjentów leczonych wcześniej berotralstatem (BER) zmieniło terapię na DON. Do badania Fijen 2022 włączono 20 pacjentów, z których 17 kontynuowało terapię w ramach OLE. Mimo, że całkowita liczba pacjentów (173 osób z HAE) stanowi względnie niewielką próbę, liczebność jest akceptowalna ze względu na rzadki charakter choroby. Co istotne, czas trwania terapii u pacjentów (ponad 150 osób leczonych przez ponad rok) spełnia minimalne wymagania wytycznych ICH E1 [26]. W badaniach rejestracyjnych dla technologii już refundowanych, liczba pacjentów otrzymujących aktywne leczenie była podobna/mniejsza jak w badaniu dla interwencji (68 DON, 40 BER i 56 osób leczonych LAN) [68, 69].
- Kryteria włączenia do badania rejestracyjnego OASIS-HAE spełniali pacjenci, u których w okresie run-in trwającym od 56 do 1 dnia przed randomizacją wystąpiły minimum dwa potwierdzone przez badacza napady HAE. Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego B.122 obejmują chorych z udokumentowanym, częstym występowaniem ciężkich ataków HAE, tj. minimum 6 ataków z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Populacja z badania rejestracyjnego jest zbliżona do populacji zdefiniowanej w programie lekowym, ponieważ ≥2 napady HAE w czasie 56 dni przy ekstrapolacji czasowej mogą oznaczać ≥6 napadów HAE w czasie 6 miesięcy. Dodatkowo, większość pacjentów z badania OASIS-HAE (73% w grupie DON Q4W, 56% pacjentów w grupie DON Q8W oraz 73% pacjentów w grupie placebo) doświadczyło ≥2 napadów HAE na miesiąc, co świadczy o wysokiej aktywności choroby i potwierdza, że większość badanych spełniałaby kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Warto podkreślić, że zgodnie z protokołem badania OASIS-HAE, pacjenci mieli zapewniony dostęp do ≥1 zatwierdzonego leku doraźnego (np. osoczopochodnego lub rekombinowanego koncentratu inhibitora C1 bądź antagonisty receptora bradykininy 2). Zarówno populacja włączona do badania klinicznego OASIS-HAE jak i pacjenci z programu lekowego B.122 charakteryzują się występowaniem ciężkich napadów HAE zagrażających życiu.
- W badaniu OASIS-HAE przeprowadzono randomizację bez stratyfikacji ze względu na wyjściowy wskaźnik napadów HAE, jednak znaczne redukcje wskaźnika napadów HAE obserwowano w każdej z podgrup wyszczególnionych ze względu na liczbę napadów wyjściowo (tygodnie 0–52) średnia zmiana wyniosła –94,5% w podgrupie ≤2 ataków wyjściowo, –94,6% w podgrupie >2 do 5 ataków wyjściowo oraz –90,5% w podgrupie >5 ataków wyjściowo. Podobne wyniki w podgrupach uzyskano w okresie stabilizacji efektu leczenia (tygodnie 4–52) średnia zmiana wyniosła –95,3% w

podgrupie ≤2 ataków wyjściowo, –94,8% w podgrupie >2 do 5 ataków wyjściowo oraz –90,3% w podgrupie >5 ataków wyjściowo [41].

- Ze względu na mechanizm działania donidalorsenu, obecna już w osoczu prekallikreina musi ulec naturalnej degradacji, zanim lek osiągnie pełną skuteczność kliniczną. Zauważono, że stabilizacja efektu leczenia (*steady state*) osiągana jest po około 25–30 dniach, co pokrywa się z podaniem drugiej dawki leku w 5. tygodniu. W analizie klinicznej przedstawiono wyniki w pełnym okresie leczenia (1–52 tyg.) oraz w tygodniach 5–25.
- Na początku okresu obserwacji w ramach badania OASIS-HAE, wyniki numeryczne schematu DON Q4W i DON Q8W różniły się, co mogło wynikać z dłuższego czasu potrzebnego na osiągnięcie stabilizacji efektu leczenia przy rzadszym dawkowaniu leku. Należy zauważyć, że pod koniec okresu obserwacji, w 25 tygodniu badania OASIS-HAE, skuteczność schematu DON Q8W była zbliżona do wyników uzyskanych w grupie DON Q4W. Co więcej, dostępne wyniki przedłużenia badania OASIS-HAE trwającego 52 tygodnie (OASIS Plus OLE) wskazują na redukcję względem baseline wskaźnika napadów HAE ≥94% w obu grupach i utrzymywanie się wskaźnika występowania napadów HAE na podobnym, niskim poziomie w grupie leczonej DON Q4W oraz DON Q8W przez cały okres obserwacji. [redacted]
- W toku przeprowadzonego systematycznego przeszukania literatury nie odnaleziono badań rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) z zakresu bezpieczeństwa i skuteczności stosowania donidalorsenu w ramach profilaktyki długoterminowej (LTP) napadów HAE. Wraz z upływem czasu od momentu rejestracji produktu leczniczego (styczeń 2026 roku) spodziewane jest opublikowanie wyników badań obserwacyjnych i opisowych przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki.

10. Dyskusja

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE) to rzadka choroba charakteryzująca się nieprzewidywalnymi napadami obrzęku w różnych lokalizacjach, co znacząco obniża jakość życia pacjentów. Ocena wpływu leczenia na stopień kontroli choroby i jakość życia pacjentów z HAE jest możliwa dzięki wystandaryzowanym narzędziom. W ramach analiz post-hoc do badania OASIS-HAE przeprowadzono m.in. ocenę trafności kryterialnej AECT jako narzędzia do oceny kontroli HAE. Wyniki analizy post-hoc wskazały na istnienie umiarkowanej do silnej ujemnej korelacji między AECT a wskaźnikiem napadów HAE, przy czym współczynniki korelacji Spearmana wynosiły od -0,40 w momencie baseline do -0,85 w 12. tygodniu oraz -0,78 w 24. tygodniu badania. Zaobserwowano również silne korelacje między zmianą wyniku AECT a zmianą częstości napadów od momentu rozpoczęcia leczenia, osiągające wartości odpowiednio -0,60 dla 12. tygodnia oraz -0,58 dla 24. tygodnia. Średnie wskaźniki napadów różniły się znacząco pomiędzy podgrupami o niezadowalającej kontroli choroby (AECT <10 punktów) a dobrze kontrolowaną chorobą (AECT ≥10 punktów) dla wszystkich wizyt kontrolnych ($p<0,001$). W grupie pacjentów z całkowitą kontrolą choroby (AECT = 16 punktów) w 24. tygodniu aż 97,4% chorych nie doświadczyło żadnego napadu HAE. W ocenie obiektywnej kontroli choroby, pacjenci, u których nie odnotowano żadnych napadów HAE, uzyskiwali średni wynik AECT na poziomie 15,1, podczas gdy u pacjentów z przynajmniej jednym napadem HAE, średni wynik AECT wyniósł 7,7. Analiza potwierdziła także korelacje wyników testu AECT z wynikami kwestionariusza AE-QoL (współczynniki od -0,59 do -0,77), co wskazuje, że wynik testu AECT może również odzwierciedlać doświadczenia pacjenta związane z nieprzewidywalnością i uciążliwością napadów HAE. Test AECT stanowi zatem odpowiednie narzędzie do monitorowania kontroli napadów HAE w praktyce klinicznej [12].

Terapia donidalorsenem pozawala na dobrą kontrolę objawów choroby przy rzadszej częstości dawkowania leku w porównaniu z innymi dostępnymi opcjami profilaktyki długoterminowej (LTP) napadów HAE. Obecnie stosowane standardy leczenia w ramach LTP wymagają przyjmowania leków codziennie (berotralstat) lub co 2 tygodnie (Q2W z możliwością zmniejszenia częstości podania na Q4W u pacjentów, u których nastąpiło trwałe ustąpienie napadów w trakcie leczenia lanadelumabem), podczas gdy donidalorsen, będący oligonukleotydem antysensownym ukierunkowanym na mRNA prekallikreiny, wykazał wysoką skuteczność przy podawaniu podskórnym co 4 (Q4W) lub 8 tygodni (Q8W). Analiza ekspozycja–odpowiedź przeprowadzona na podstawie danych z badania OASIS-HAE pozwoliła na precyzyjne scharakteryzowanie ilościowego związku między spadkiem stężenia prekallikreiny w osoczu a redukcją wskaźnika napadów HAE. Zgodnie z wynikami analizy post-hoc, średnie stężenie prekallikreiny niezbędne do uzyskania 90-procentowej redukcji częstości napadów HAE wynosi 47,1 mg/l. Przeprowadzone symulacje kliniczne wskazały, że skuteczność dawkowania raz w miesiącu (Q1M) jest niemal identyczna z dawkowaniem co 4 tygodnie (Q4W), zapewniając redukcję napadów na poziomie odpowiednio 82,9% i 84,1%. Kluczowym wnioskiem z analizy post hoc jest możliwość bezpiecznej zmiany schematu leczenia u pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę choroby, rozumianą jako brak napadów HAE przez co najmniej 3 miesiące przy dawkowaniu Q1M i przeszli na

podanie leku co 2 miesiące (Q2M) bez utraty klinicznie istotnej skuteczności. W takim scenariuszu przewidywana redukcja wskaźnika napadów HAE w okresie stabilizacji efektu leczenia wynosi 94,0% w pierwszym miesiącu i 91,3% w drugim miesiącu dawkowania donidalorsenu Q2M. W oparciu o analizę kowariant stwierdzono, że masa ciała, wiek, płeć oraz obecność przeciwciał przeciwlekowych nie miały istotnego wpływu na skuteczność donidalorsenu, co sugeruje spójny efekt kliniczny w całej populacji pacjentów, niezależnie od tych czynników. Terapia donidalorsenem pozwala pacjentom na większą elastyczność i wygodę związaną z mniejszą częstotliwością podania leku przy zachowaniu wysokiego poziomu ochrony przed napadami HAE [13].

Profil bezpieczeństwa stosowania donidalorsenu w podgrupie młodzieży w wieku ≥12 lat był spójny z wynikami uzyskanymi u dorosłych. W analizie podgrupy 7 pacjentów uczestniczących w badaniu OASIS-HAE, których średnia wieku wynosiła 14 lat, nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń o ciężkim nasileniu ani przypadków przerwania leczenia z powodu toksyczności. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u trzech nastolatków, przy czym najczęstszym z nich było zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, a tylko jedno zdarzenie – nasilenie trądziku – zostało ocenione przez badacza jako potencjalnie związane z przyjmowanym lekiem. Pod względem skuteczności terapia donidalorsenem wiązała się z redukcją średniego wskaźnika napadów HAE o 97% w schemacie dawkowania Q4W oraz o 71% w schemacie Q8W. Mediana redukcji wskaźnika napadów HAE wyniosła aż −100% w grupie otrzymującej DON Q4W oraz −87% w grupie DON Q8W. Terapia donidalorsenem wpłynęła również na istotną poprawę jakości życia młodych pacjentów. Do 24. tygodnia badania OASIS-HAE, 100% nastoletnich pacjentów osiągnęło dobrą kontrolę choroby (wynik w teście AECT ≥10). Odnotowano również klinicznie znaczącą poprawę jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza AE-QoL (średnia poprawa o 18,0 punktów w grupie DON Q4W i 20,6 punktów w grupie DON Q8W). Dodatkowo, dane z otwartego badania przedłużonego OASIS Plus Switch, potwierdziły, że wyniki skuteczności stosowania donidalorsenu u młodzieży (w tym u pacjentów zmieniających dotychczas stosowaną LTP) były spójne z wynikami uzyskanymi w całej populacji badanej [15].

Napady HAE obejmujące krtań stanowią bezpośrednie zagrożenie życia ze względu na ryzyko uduszenia. Ponad 50% pacjentów z HAE doświadcza napadów obejmujących krtań przynajmniej raz w życiu. W badaniu klinicznym OASIS-HAE historia występowania obrzęku krtani w przeszłości dotyczyła 52,2% włączonych pacjentów. Podczas badania napady krtaniowe występowały rzadko, jednak zgromadzone dane wskazują na wyraźne zmniejszenie ryzyka ich wystąpienia w przebiegu leczenia donidalorsenem. W okresie poprzedzającym leczenie, średni wskaźnik napadów obejmujących krtań wynosił 0,11 w grupie DON Q4W, 0,05 w grupie otrzymującej DON Q8W oraz 0,26 w grupie placebo. W trakcie 25-tygodniowego okresu obserwacji zastosowanie donidalorsenu doprowadziło do redukcji wskaźnika napadów krtaniowych o 78% w schemacie dawkowania co 4 tygodnie oraz o 75% w schemacie co 8 tygodni w porównaniu z grupą placebo. Średni wskaźnik napadów obejmujących krtań w czasie leczenia spadł do poziomu 0,01 w obu grupach przyjmujących donidalorsen, podczas gdy w grupie placebo był on pięciokrotnie wyższy i wynosił 0,05. Napady krtaniowe odnotowano jedynie u 4% osób otrzymujących interwencję (odpowiednio u 2 pacjentów w grupie DON Q4W i u 1 pacjenta w grupie DON Q8W), podczas gdy w grupie placebo aż u 23% uczestników (5 osób). Wyniki badania OASIS-

HAE wskazują na skuteczność donidalorsenu w zapobieganiu napadom w lokalizacjach zagrażających drożności górnych dróg oddechowych [26].

Istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym w zakresie dostępu do szerszego wyboru opcji terapeutycznych stosowanych w ramach LTP. Dostępne dotychczas produkty lecznicze mają ograniczenia w zakresie skuteczności, a ich dawkowanie wiąże się z niedogodnościami dla pacjentów. Donidalorsen to innowacyjny oligonukleotyd antysensowny, który poprzez selektywne wiązanie się z mRNA prekallikreiny hamuje produkcję tego białka, co zapobiega nadmiernemu uwalnianiu bradykininy odpowiedzialnej za bolesne obrzęki. W badaniu rejestracyjnym OASIS-HAE wykazano, że podawanie leku w dawce 80 mg co 4 tygodnie prowadziło do redukcji miesięcznego wskaźnika napadów o 81% w porównaniu z placebo w czasie 25 tygodni obserwacji. Skuteczność ta była jeszcze wyższa w okresie stabilizacji efektu leczenia i wyniosła 87%. Ponad połowa pacjentów (53,3%) leczonych DON Q4W pozostawała całkowicie wolna od napadów między 5. a 25. tygodniem badania. Terapia donidalorsenem wpłynęła także na poprawę jakości życia, ocenianą na podstawie punktacji uzyskanej w kwestionariuszu AE-QoL, gdzie różnica wyniosła 24,8 punktu co wskazuje na zmianę o znaczeniu klinicznym. Profil bezpieczeństwa donidalorsenu oceniono jako akceptowalny, a najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy oraz zapalenie błony śluzowej nosa i gardła. Ogólny stosunek korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem donidalorsenu uznano za dodatni, ponieważ znaczące zmniejszenie ryzyka wystąpienia napadów HAE oraz poprawa dobrostanu chorych wyraźnie przewyższają zidentyfikowane niepewności. Co istotne, obserwowano utrzymanie efektu terapii donidalorsenem w długim okresie obserwacji w ramach otwartego badania przedłużonego OASIS Plus Switch. Dodatkowo, zmiana dotychczas stosowanej profilaktyki długoterminowej na donidalorsen może być przeprowadzona w sposób bezpieczny dla pacjenta, bez ryzyka przejściowego zwiększenia ryzyka wystąpienia napadów HAE i przynieść poprawę kontroli choroby.

11. Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku

Tabela 74.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 dla analizy klinicznej [1]

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Rozdz. 3 Aneks A
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
1. opis problemu zdrowotnego	APD Rozdz. 2
2. opis technologii opcjonalnych	APD Rozdz. 8
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 2
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 3, 7
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
1. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 1.2, 2
2. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii	Rozdz. 1.2, 2
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
1. porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z innymi technologiami opcjonalnymi	Rozdz. 1.2
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A
4. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Aneks B
6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 6, Aneks D
7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 8
§ 4.4	
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

APD – analiza problemu decyzyjnego [3].

Bibliografia

1. Ministerstwo Zdrowia. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345 (16.2.2026).
2. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf (3.12.2024).
3. [redacted].
4. [redacted]
5. [redacted].
6. Higgins J, Thomas J, Chandler M, Cumpston M, Li T, Page M. (2024) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5. Dostęp: https://training.cochrane.org/handbook/current (9.3.2026).
7. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, et al. (2019) RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*l4898.
8. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*j4008.
9. [redacted]
10. Riedl MA, Tachdjian R, Lumry WR, Craig T, Karakaya G, Gelincik A, Stobiecki M, Jacobs JS, Gokmen NM, Reshef A, Gompels MM, Manning ME, Bordone L, Newman KB, Treadwell S, et al. (2024) Efficacy and Safety of Donidalorsen for Hereditary Angioedema. *N Engl J Med* 391(1):21–31.
11. Riedl MA, Yarlas A, Bordone L, Treadwell S, Wang S, Newman KB, Cohn DM. (2025) Patient-Reported Outcomes in the Phase III OASIS-HAE Study of Donidalorsen for Hereditary Angioedema. *Allergy* 80(8):2361–2368.
12. Yarlas A, Feld AJ, Bjorner JB, Thurm C, Bordone L, Newman KB, Treadwell S, Cohn DM. (2026) Association Between the Angioedema Control Test and Attack Frequency in Hereditary Angioedema. *Clinical & Translational All* 16(1):e70143.
13. Singh P, Witjes H, Kleijn HJ, Diep JK, Bordone L, Newman KB, Gao X, Cohn DM. (2025) Exposure–Response Analysis of Donidalorsen for the Treatment of Hereditary Angioedema. *Clinical Translational Sci* 18(11):e70388.
14. Yarlas A, Riedl M, Bordone L, Treadwell S, Wang S, Newman K, Cohn D. (2024) Impact of Donidalorsen on Patient-Reported Outcomes: Results from the Phase 3 OASIS-HAE Study. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 133(6):S37.
15. Jacobs J, Riedl M, Bordone L, Newman K, Treadwell S, Wang S, Yarlas A, Cohn D. (2025) Efficacy And Safety Of Donidalorsen In Adolescent Patients With Hereditary Angioedema: A Subanalysis Of The Phase 3 OASIS-HAE Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 155(2):AB290.
16. Cardet JC, Yarlas A, Keeney T, Henning L, Tucker JL, Bayliss M, Feld A, Van Roij E, Bordone L, Treadwell S, Newman K, Baptist A. (2026) Patient-Reported Disease Control, Work Productivity, and Activity Impairment in Hereditary Angioedema: Insights from OASIS-HAE. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 157(2):AB51.
17. Craig T, Yarlas A, Keeney T, Marcus J, Henning L, Tucker JL, Feld A, Bayliss M, Van Roij E, Bordone L, Treadwell S, Newman K, Smith T. (2026) Predictors of Disease Control, Attack Rate, and Quality of Life in HAE: An Exploratory Analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 157(2):AB53.
18. Cohn D, Luppino G, Heeks C, Thursfield M, Bordone L, Treadwell S, Wang S, Yarlas A, Newman K, Guilarte M. Efficacy and safety of donidalorsen for hereditary angioedema among patients in Europe: a regional subanalysis of the phase 3 OASIS-HAE study. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress*; 2025; 80:.
19. Cohn D, Feld A, Bjorner J, Thurm C, Bordone L, Newman K, Treadwell S, Yarlas A. (2025) Correlation Between Subjective And Objective Disease Control In Hereditary Angioedema: Association Between The Angioedema Control Test And Attack Rate. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 155(2):AB210.
20. Cohn D, Yarlas A, Bjorner J, Feld A, Thurm C, Bordone L, Newman K, Treadwell S, Riedl M. (2025) Improvements In Quality-Of-Life In Patients With HAE Receiving Donidalorsen: Post Hoc Analysis From The OASIS-HAE Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 155(2):AB211.

21. Cohn D, Bordone L, Newman K, Treadwell S, Wang S, Yarlas A, Riedl M. Donidalorsen for the treatment of hereditary angioedema: Results from a Phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 79:147–148.
22. Singh P, Witjes H, Kleijn H, Diep J, Bordone L, Newman K, Gao X. (2024) Donidalorsen Exposure-Response Analysis: Hereditary Angioedema Attack Rate Versus Plasma Prekallikrein Concentration Relationship. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 133(6):S25.
23. Baptist A, Yarlas A, Keeney T, Tucker JL, Feld A, Henning L, Bayliss M, Van Roij E, Bordone L, Treadwell S, Newman K, Tachdjian R. (2026) The Relationship Between Objective Disease Control at Baseline and Change in Subjective Disease Control and Quality of Life in Patients with Hereditary Angioedema Receiving Donidalorsen. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 157(2):AB52.
24. NCT05139810 OASIS-HAE: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Donidalorsen (ISIS 721744 or IONIS-PKK-LRx) in Participants With Hereditary Angioedema (HAE). Dostęp: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05139810?term=NCT05139810&rank=1 (6.2.2026).
25. EUCTR 2021-002571-19 A Phase 3 Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ISIS 721744 in Patients With Hereditary Angioedema (HAE). Dostęp: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-002571-19/PL (6.2.2026).
26. EMA. Assessment report. Dawnzera (donidalorsen). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dawnzera-epar-public-assessment-report_en.pdf (23.2.2026).
27. Riedl MA, Bernstein JA, Jacobs JS, Craig T, Banerji A, Perego F, Lumry WR, Wedner HJ, Gierer S, Manning ME, Bordone L, Treadwell S, Lin T, Newman KB, Yarlas A, et al. (2025) Donidalorsen Treatment of Hereditary Angioedema in Patients Previously on Long-Term Prophylaxis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 13(9):2381-2389.e3.
28. Riedl MA, Bernstein JA, Jacobs JS, Craig T, Lumry WR, Wedner HJ, Banerji A, Gierer S, Smith A, Manning ME, Perego F, Bordone L, Treadwell S, Lin T, Newman KB, et al. (2026) Switching Long-Term Prophylaxis to Donidalorsen for Hereditary Angioedema: 1-Year OASISplus Results. *Allergy*all.70294.
29. Riedl M, Yarlas A, Tucker JL, Van Roij E, Keeney T, Feld A, Henning L, Bayliss M, Bordone L, Treadwell S, Newman K, Banerji A. (2026) Additional Benefit of Switching to Donidalorsen for Patients with Hereditary Angioedema Having Breakthrough Attacks: Findings from the OASISplus Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 157(2):AB56.
30. Riedl M, Bernstein J, Tachdjian R, Yarlas A, Bordone L, Newman K, Treadwell S, Lin T, Cohn D. (2025) Patient-Reported Injection-Site Pain And Treatment Satisfaction After Switching From Long-Term Prophylaxis To Donidalorsen For The Treatment Of Hereditary Angioedema: Results From The OASISplus Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 155(2):AB193.
31. Riedl M, Bernstein J, Bordone L, Tachdjian R, Newman K, Treadwell S, Lin T, Yarlas A, Cohn D. (2025) Hereditary Angioedema Disease Control After Switching To Donidalorsen From Prior Long-Term Prophylaxis: Results From The OASISplus Open-Label Extension Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 155(2):AB194.
32. Riedl M, Bordone L, Newman K, Treadwell S, Lin T, Yarlas A, Cohn D. Switching to donidalorsen for hereditary angioedema: 1-year results from the phase 3 OASIS Plus study. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 2025; 135:S29.
33. Riedl M, Bordone L, Tachdjian R, Newman K, Treadwell S, Lin T, Yarlas A, Cohn D. Self-reported treatment preferences of patients switching from prior prophylactic therapies to donidalorsen for the treatment of hereditary angioedema: Results from the Phase 3 OASISPlus study. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 2024; 79:149.
34. Riedl M, Bordone L, Tachdjian R, Newman K, Treadwell S, Lin T, Yarlas A, Cohn D. (2024) Treatment of hereditary angioedema: safety, efficacy, and patient preference after switching to donidalorsen (OASISPlus study). *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 133(6):S37.
35. Wedner HJ, Banerji A, Gelincik A, Craig T, Elberink HO, Gokmen NM, Hagin D, Jacobs J, Lumry W, Bordone L, Lin T, Newman K, Treadwell S, Yarlas A, Bernstein J. (2026) Safety and Efficacy of Donidalorsen in Adolescent Patients With Hereditary Angioedema: 1-Year Results From OASISplus. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 157(2):AB21.
36. Lumry W, Tachdjian R, Craig T, Karakaya G, Gelincik A, Stobiecki M, Jacobs J, Gokmen N, Reshef A, Manning M, Grammatikos A, Giardino F, Guilarte M, Baptist A, Bordone L, et al. (2026) Donidalorsen for Long-Term Prophylaxis of Hereditary Angioedema Attacks: Results from the OASISplus Open-Label Extension Cohort at Year 1. *JAA* Volume 19:1–12.
37. Tachdjian R, Bordone L, Newman K, Treadwell S, Lin T, Yarlas A, Riedl M, D Cohn. Donidalorsen for the treatment of hereditary angioedema: 1-year results from the OASISPlus open-label extension study. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 2025; 135:S27.
38. Tachdjian R, Riedl M, Bordone L, Newman K, Treadwell S, Lin T, Yarlas A, Cohn D. (2024) Donidalorsen for hereditary angioedema: results from the OASISPlus open-label extension study. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 133(6):S38.

39. Tachdjian, R, Riedl, M, Bordone, L, Newman, K, Treadwell, S, Lin, T, Yarlas, A, Cohn, D. Long-term safety of donidalorsen for the treatment of hereditary angioedema: Results from the Phase 3 open-label extension OASISPlus study. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 2024; 79:.
40. Cohn, D, Feld, A, Bjorner, J, Thurm, C, Luppino, G, Bordone, L, Newman, K, Treadwell, S, Lin, T, Yarlas A. Correlation between subjective and objective disease control in hereditary angioedema: association between the angioedema control test and attack rate. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2025; 80:S114*; 2025; 80:000618.
41. Cohn D, Tachdjian R, Bordone L, Newman K, Treadwell S, Lin T, Baptist, A, Riedl, M. Impact of donidalorsen in patients with hereditary angioedema by baseline attack rate from OASISPlus. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 2025; 135:S33.
42. Cohn, D, Yarlas, A, Bjorner, J, Feld, A, Thurm, C, Luppino, G, Bordone, L, Newman, K, Treadwell, S, Lin, T, M R. Improvements in Quality of Life in Patients With Hereditary Angioedema Receiving Donidalorsen: Post Hoc Analysis From the OASIS-HAE Study and Results From the OASISplus Open-Label Extension. *HAE International (HAEi) Regional Conference Europe, Middle East, Africa (EMEA)*; 2025.
43. NCT05392114 A Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Donidalorsen in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema (HAE). Dostęp: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05392114?term=NCT05392114&rank=1 (9.2.2026).
44. EUCTR 2022-000757-93 An Open-Label, Long Term Safety and Efficacy Study of Donidalorsen in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema (HAE). Dostęp: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2022-000757-93/PL (9.2.2026).
45. Fijen LM, Riedl MA, Bordone L, Bernstein JA, Raasch J, Tachdjian R, Craig T, Lumry WR, Manning ME, Alexander VJ, Newman KB, Revenko A, Baker BF, Nanavati C, MacLeod AR, et al. (2022) Inhibition of Prekallikrein for Hereditary Angioedema. *N Engl J Med* 386(11):1026–1033.
46. NL-OMON49723 A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Phase 2a Study to Assess the Clinical Efficacy of ISIS 721744, a Second Generation Ligand Conjugated Antisense Inhibitor of Prekallikrein, in Patients with Hereditary Angioedema. Dostęp: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON49723 (27.1.2026).
47. NCT04030598 A Study to Assess the Clinical Efficacy of Donidalorsen (Also Known as IONIS-PKK-LRx and ISIS 721744) in Participants With Hereditary Angioedema. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04030598?term=NCT04030598&rank=1 (9.2.2026).
48. EUCTR 2019-001044-22 A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Phase 2a Study to Assess the Clinical Efficacy of ISIS 721744, a Second Generation Ligand Conjugated Antisense Inhibitor of Prekallikrein, in Patients with Hereditary Angioedema. Dostęp: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-001044-22/results#trialInformationSection (9.2.2026).
49. Petersen RS, Bordone L, Riedl MA, Tachdjian R, Craig TJ, Lumry WR, Manning ME, Bernstein JA, Raasch J, Zuraw BL, Deng Y, Newman KB, Alexander VJ, Lui C, Schneider E, et al. (2024) A phase 2 open-label extension study of prekallikrein inhibition with donidalorsen for hereditary angioedema. *Allergy* 79(3):724–734.
50. Manning ME, De Lange M, Bernstein JA, Craig T, Lumry WR, Raasch J, Tachdjian R, Bordone L, Deng Y, Newman KB, Cohn DM. (2026) Donidalorsen for hereditary angioedema: Long-term results from a 4-year phase 2 open-label extension study. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*S1081120626000955.
51. Manning M, Bordone L, Newman K, Deng Y, Dorow S, Riedl M, Cohn D. Phase 2 open-label extension study of donidalorsen in patients with hereditary angioedema: a 4-year analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 2025; 135:S32–S33.
52. Manning M, Bordone L, Cohn D, Deng Y, Treadwell S, Newman K, Riedl M, Tachdjian R. (2025) Long-Term Analysis of the Phase 2 Open-Label Extension of Donidalorsen in Patients With Hereditary Angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 155(2):AB213.
53. Manning M, Bordone L, Cohn D, Deng Y, Treadwell S, Singh P, Luppino G, Newman K, Riedl M, Tachdjian R. Long-Term Analysis of the Phase 2 Open-Label Extension of Donidalorsen in Patients with Hereditary Angioedema. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress*; 80:D2.437.
54. Manning M, Bordone L, Cohn D, Deng Y, Treadwell S, Newman K, Riedl M, Tachdjian R. (2024) Phase 2 Open-Label Extension of Donidalorsen in Patients with Hereditary Angioedema: A Week 197 Analysis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 133(6):S38.
55. Manning M, Bordone L, Newman K, Deng Y, Alexander V, Dorow S, Riedl M, Schneider E, Cohn D. The Impact of Donidalorsen Taken Every 8 Weeks in Patients With Hereditary Angioedema: Two-Year Update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 2024; 153:AB2:005.
56. Bordone L, Newman K, Deng Y, Alexander V, Riedl M, Schneider E, Cohn D. (2024) One-year results from an open-label study of donidalorsen in patients with hereditary angioedema. *allergy asthma proc* 45(1):75–78.
57. Bordone L, Newman K, Lui C, Alexander V, Riedl M, Schneider E, Cohn D. Phase 2 Open-Label Extension Study With Donidalorsen in Patients With Hereditary Angioedema: Updated Interim Analysis With Quality-of-Life Data. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 2023; 151:AB129.
58. Bordone L, Riedl M, Newman K, Lui C, Alexander V, Schneider E, Cohn D. Phase 2 Open-Label Extension Study with Donidalorsen Treatment in Patients with Hereditary Angioedema. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*; 2022; 129:S33.

59. Tachdjian R, Bordone L, Dorow S, Cohn D, Schneider E, Deng Y, Newman K, Alexander V, Riedl M. (2024) Phase 2 Open-Label Extension Study With Donidalorsen in Patients With Hereditary Angioedema: 1 Year Versus 2 Years. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 153(2):AB11.
60. Tayefeh L, Riedl M, Bordone L, Newman K, Lui C, Alexander V, Cohn D, Schneider E. (2023) Phase 2 Open-Label Extension Study With Donidalorsen Treatment in Patients With Hereditary Angioedema: Pharmacodynamic Data. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 151(2):AB129.
61. Newman K, Riedl M, Lui C, Bordone L, Alexander V, Schneider E, Cohn, D. The Impact of Donidalorsen Taken Every 8 Weeks in Patients With Hereditary Angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 2023; 151:AB134.
62. Newman K, Bordone L, Deng Y, Alexander V, Dorow S, Riedl M, Schneider E, Cohn D. Two-year analysis of donidalorsen taken every 8 weeks (Q8W) in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 2023; 131:S29.
63. Cohn D, Newman K, Bordone L, Deng Y, Alexander V, Dorow S, Riedl M, Schneider E. Two-year analysis of the donidalorsen phase 2 open-label extension study in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 2023; 131:S28.
64. NCT04307381 An Extension Study of Donidalorsen (IONIS-PKK-LRx) in Participants With Hereditary Angioedema. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04307381?term=NCT04307381&rank=1 (6.2.2026).
65. EUCTR 2020-000197-14 An Open-Label Extension Study of ISIS 721744 in Patients with Hereditary Angioedema. Dostęp: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000197-14/NL (6.2.2026).
66. Raja A, Shuja MH, Raja S, Qammar A, Kumar S, Khurram L, Haque MA. (2024) Efficacy and safety of Donidalorsen in Hereditary Angioedema with C1 inhibitor deficiency: a systematic review and a meta analysis. *Arch Dermatol Res* 317(1):110.
67. Longhurst HJ, Cancian M, Grivcheva-Panovska V, Koleilat M, Magerl M, Savic S, Stobiecki M, Tachdjian R, Healy B, Yea CM, Audhya PK, Bouillet L. (2024) Hereditary Angioedema Attacks in Patients Receiving Long-Term Prophylaxis: A Systematic Review. *Clinic Rev Allerg Immunol* 67(1–3):83–95.
68. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, Busse PJ, Anderson J, Magerl M, Martinez-Saguer I, Davis-Lorton M, Zanichelli A, Li HH, Craig T, Jacobs J, et al. (2018) Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 320(20):2108.
69. Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bernstein JA, Christiansen SC, Jacobs JS, Sitz KV, Gower RG, Gagnon R, Wedner HJ, Kinaciyan T, Hakl R, Hanzlíková J, et al. (2021) Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 148(1):164-172.e9.
70. Craig TJ, Reshef A, Li HH, Jacobs JS, Bernstein JA, Farkas H, Yang WH, Stroes ESG, Ohsawa I, Tachdjian R, Manning ME, Lumry WR, Saguer IM, Aygören-Pürsün E, Ritchie B, et al. (2023) Efficacy and safety of garadacimab, a factor XIIa inhibitor for hereditary angioedema prevention (VANGUARD): a global, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 401(10382):1079–1090.
71. Lumry WR, Martinez-Saguer I, Yang WH, Bernstein JA, Jacobs J, Moldovan D, Riedl MA, Johnston DT, Li HH, Tang Y, Schranz J, Lu P, Vardi M, Farkas H, Keith P, et al. (2019) Fixed-Dose Subcutaneous C1-Inhibitor Liquid for Prophylactic Treatment of C1-INH-HAE: SAHARA Randomized Study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 7(5):1610-1618.e4.
72. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, Li HH, Reshef A, Bonner J, Bernstein JA, Anderson J, Lumry WR, Farkas H, Katelaris CH, Sussman GL, et al. (2017) Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med* 376(12):1131–1140.
73. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, Craig T, Grant JA, Hurewitz D, Bielory L, Cartwright WilliamE, Koleilat M, Ryan W, Schaefer O, Manning M, et al. (2010) Nanofiltered C1 Inhibitor Concentrate for Treatment of Hereditary Angioedema. *N Engl J Med* 363(6):513–522.
74. EMA. EudraVigilance. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp: https://www.adrreports.eu/pl/ (9.3.2026).
75. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard. Dostęp: https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard (9.3.2026).
76. Światowa Organizacja Zdrowia. VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: http://www.vigiaccess.org/ (9.3.2026).

Spis rysunków, tabel i wykresów

Rysunek 1. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla interwencji 24
Rysunek 2. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – aktualizacja przeszukania dla interwencji 25
Rysunek 3. Schemat badania OASIS-HAE 27
Rysunek 4. Schemat badania OASIS Plus Switch – kohorta OLE 29
Rysunek 5. Schemat badania OASIS Plus Switch – kohorta Switch 30
Rysunek 6. [redacted] 34
Rysunek 7. [redacted] 132

Tabela 1. Populacja, interwencja, komparatory, wyniki praz metodyka badań (PICOS) dla analizy 13
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy klinicznej 15
Tabela 3. Badania i publikacje włączone do analizy klinicznej 21
Tabela 4. [redacted] 23
Tabela 5. Skrócona ocena wiarygodności badania OASIS-HAE wg skali Cochrane (RoB2) 27
Tabela 6. [redacted] 35
Tabela 7. [redacted] 37
Tabela 8. [redacted] 38
Tabela 9. [redacted] 41
Tabela 10. [redacted] 45
Tabela 11. [redacted] 45
Tabela 12. [redacted] 48
Tabela 13. [redacted] 50
Tabela 14. [redacted] 51
Tabela 15. Wskaźnik napadów HAE dla porównania DON Q4W vs PLC oraz DON Q8W vs PLC (OASIS-HAE) [10] 52
Tabela 16. Wskaźnik napadów HAE (OASIS-HAE) [26] 53
Tabela 17. Redukcja względem baseline wskaźnika napadów HAE do 25 tygodni leczenia (OASIS-HAE) [10] 53
Tabela 18. Wskaźnik napadów HAE obejmujących krtań (OASIS-HAE) [10] 55
Tabela 19. Odsetek pacjentów z napadami HAE obejmującymi krtań (OASIS-HAE) [10] 55
Tabela 20. Redukcja względem baseline wskaźnika napadów HAE (OASIS Plus OLE) [26, 36, 37] 56
Tabela 21. Wskaźnik napadów HAE (OASIS Plus OLE) [36] 56
Tabela 22. Odpowiedź kliniczna dla porównania DON Q4W vs PLC oraz DON Q8W vs PLC (OASIS-HAE) [10] 58
Tabela 23. Odpowiedź kliniczna – analiza po 52 tygodniach (OASIS Plus OLE) [36] 59
Tabela 24. Okres bez napadów HAE– analiza po 52 tygodniach (OASIS Plus OLE) [36] 59
Tabela 25. Kontrola choroby dla porównania DON Q4W vs PLC oraz DON Q8W vs PLC (OASIS-HAE) [10, 11] 61

Tabela 26. Ocena stopnia kontroli choroby za pomocą testu AECT (OASIS-HAE) [11]....61
Tabela 27. Ocena stopnia kontroli choroby za pomocą testu AECT – średnie wyniki wyjściowo i po 24 tygodniach (OASIS-HAE) [11]....61
Tabela 28. Kontrola choroby (OASIS Plus OLE) [27, 38]....62
Tabela 29. Ocena stopnia kontroli choroby za pomocą testu AECT – średnie wyniki wyjściowo (OASIS-HAE) i po 24 tygodniach (OASIS Plus OLE) [40]....63
Tabela 30. Jakość życia pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym (AE-QoL) (OASIS-HAE) [10, 11, 14]....65
Tabela 31. Zmiana łącznego wyniku AE-QoL (OASIS-HAE) [11, 20]....66
Tabela 32. Jakość życia pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym (AE-QoL) w poszczególnych domenach (OASIS-HAE) [11]....66
Tabela 33. Brak wpływu (tj. odpowiedź „nigdy" dotyczącą wpływu choroby na poszczególne aspekty oceniane w domenach kwestionariusza))na AE-QoL w 24 tygodniu dla porównania DON Q4W vs PLC (OASIS-HAE) [20]....67
Tabela 34. Jakość życia pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym (AE-QoL) (OASIS Plus OLE) [26, 37, 38]....69
Tabela 35. Jakość życia pacjentów z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym (HAE-QoL) (OASIS Plus OLE) [38]....70
Tabela 36. Subiektywna ocena zmiany stanu zdrowia (OASIS-HAE) [10]....71
Tabela 37. Zmniejszenie nasilenia choroby w skali PGIS (OASIS-HAE) [11]....72
Tabela 38. Subiektywna ocena ciężkości choroby w skali PGIS (OASIS-HAE) [11]....72
Tabela 39. Ocena wpływu choroby na produktywność zawodową i codzienną aktywność (WPAI+CIQ) w poszczególnych domenach (OASIS-HAE) [11]....73
Tabela 40. Satysfakcja pacjentów z leczenia z wykorzystaniem kwestionariusza TSQM-II (OASIS Plus OLE) [37]....74
Tabela 41. Wizyty na szpitalnych oddziałach ratunkowych (OASIS-HAE) [10]....76
Tabela 42. Zdarzenia niepożądane dla porównania DON Q4W vs PLC oraz DON Q8W vs PLC (OASIS-HAE) [10]....77
Tabela 43. Poszczególne TRAE, które wystąpiły u ≥5% pacjentów (OASIS-HAE) [10]....77
Tabela 44. Poszczególne TEAE (OASIS-HAE) [10]....77
Tabela 45. Zdarzenia niepożądane (OASIS Plus OLE) [37, 38]....79
Tabela 46. Poszczególne zdarzenia niepożądane (OASIS Plus OLE) [37, 38]....79
Tabela 47. Zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia (OASIS Plus OLE) [36]....80
Tabela 48. Wskaźnik napadów HAE (OASIS Switch) [27, 31, 32]....81
Tabela 49. Wskaźnik napadów HAE u pacjentów w zależności od wyjściowej kontroli choroby zgodnie z wynikiem AECT (OASIS Switch) [27, 28, 31, 32]....82
Tabela 50. Kontrola choroby (OASIS Switch) [27]....84
Tabela 51. Ocena kontroli choroby z wykorzystaniem kwestionariusza AECT (OASIS Switch) [31]....85
Tabela 52. Jakość życia pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym (AE-QoL) w poszczególnych domenach (OASIS Switch) [27]....87
Tabela 53. Jakość życia pacjentów z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym (HAE-QoL) (OASIS Switch) [28]....88
Tabela 54. Preferencje pacjentów w zakresie stosowanej profilaktyki długoterminowej napadów HAE (OASIS Switch) [27]....89
Tabela 55. Ból w miejscu wstrzyknięcia leku (OASIS Switch) [30]....91
Tabela 56. Satysfakcja pacjentów z leczenia z wykorzystaniem kwestionariusza (TSQM-II) (OASIS Switch) [27, 28]....91
Tabela 57. Zdarzenia niepożądane (OASIS Switch) [27, 28, 31, 32]....93
Tabela 58. Poszczególne zdarzenia niepożądane (OASIS Switch) [27, 28, 31, 32]....94
Tabela 59. [redacted]....95
Tabela 60. [redacted]....96
Tabela 61. [redacted]....96
Tabela 62. [redacted]....97

Tabela 63. [redacted] 97
Tabela 64. [redacted] 98
Tabela 65. [redacted] 98
Tabela 66. [redacted] 98
Tabela 67. [redacted] 99
Tabela 68. [redacted] 99
Tabela 69. Charakterystyka odnalezionego opracowania wtórnego Raja 2024 [66] 102
Tabela 70. Charakterystyka odnalezionego opracowania wtórnego Longhurst 2024 [67] 105
Tabela 71. Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne 106
Tabela 72. Liczba raportowanych zdarzeń niepożądanych dla donidalorsenu na podstawie danych FDA – FAERS (stan na 9 marca 2026 roku) [75] 107
Tabela 73. Działania niepożądane według kategorii dla donidalorsenu na podstawie danych WHO (stan na 9 marca 2026 roku) [76] 107
Tabela 74. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 dla analizy klinicznej [1] 116
Tabela 75. Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla interwencji 126
Tabela 76. Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla interwencji 126
Tabela 77. Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla interwencji 127
Tabela 78. Przeszukanie pozostałych źródeł informacji medycznej 127
Tabela 79. Badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia 128
Tabela 80. [redacted] 129
Tabela 81. [redacted] 130
Tabela 82. [redacted] 130
Tabela 83. Ocena wiarygodności wg skali NICE 148
Tabela 84. Ocena wiarygodności wg skali NICE 151
Tabela 85. Wskaźnik napadów HAE dla porównania DON Q4W vs PLC (Fijen 2022) [26, 45] 152
Tabela 86. Odpowiedź kliniczna dla porównania DON Q4W vs PLC (Fijen 2022) [45] 153
Tabela 87. Wskaźnik napadów HAE w długim okresie obserwacji (OLE) [26, 49, 51, 55–57, 59, 62] 153
Tabela 88. Dni wolne od napadów HAE w długim okresie obserwacji (OLE) [50, 59] 154
Tabela 89. Odpowiedź kliniczna w długim okresie obserwacji (OLE) [49] 154
Tabela 90. Odpowiedź kliniczna w długim okresie obserwacji (OLE) – zmiana częstości dawkowania [26, 49, 50, 55] 155
Tabela 91. Wskaźnik napadów HAE w długim okresie obserwacji (OLE) – zmiana częstości dawkowania [49] 155
Tabela 92. Jakość życia pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym (AE-QoL) (Fijen 2022) [45] 156
Tabela 93. Jakość życia pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym (AE-QoL) dla porównania DON Q4W vs PLC (Fijen 2022) [45] 156
Tabela 94. Jakość życia pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym (AE-QoL) w długim okresie obserwacji (OLE) [49, 51–53, 56] 157
Tabela 95. Zdarzenia niepożądane dla porównania DON Q4W vs PLC (Fijen 2022) [45] 158
Tabela 96. Poszczególne zdarzenia niepożądane dla porównania DON Q4W vs PLC (Fijen 2022) [45] 159
Tabela 97. Zdarzenia niepożądane w długim okresie obserwacji (OLE) [49–51] 159
Tabela 98. Poszczególne zdarzenia niepożądane w długim okresie obserwacji (OLE) [49–51] 160

Wykres 1. Zmiana wskaźnika napadów HAE (OASIS-HAE) 54
Wykres 2. Zmiana wskaźnika napadów HAE w okresie stabilizacji efektu leczenia (tygodnie 5–25) (OASIS-HAE) 54
Wykres 3. Wskaźnik napadów HAE o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim 55
Wykres 4. Wskaźnik napadów HAE wymagających leczenia doraźnego 55

Wykres 5. Zmiana wskaźnika napadów HAE (OASIS Plus OLE)....57
Wykres 6. Wskaźnik napadów HAE w tygodniach 4–52 (OASIS Plus OLE)....57
Wykres 7. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną (OASIS-HAE)....59
Wykres 8. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną (OASIS Plus OLE)....60
Wykres 9. Ocena stopnia kontroli choroby za pomocą testu AECT w kolejnych tygodniach badania OASIS-HAE....62
Wykres 10. Odsetek pacjentów z dobrze kontrolowaną chorobą zgodnie z wynikiem AECT ≥10 punktów w 52. tygodniu (OASIS Plus OLE)....63
Wykres 11. Ocena kontroli choroby z wykorzystaniem kwestionariusza AECT (OASIS Plus OLE)....63
Wykres 12. Łączny wynik kwestionariusza oceny jakości życia z obrzękiem naczynioruchowym (AE-QoL) (OASIS-HAE)....65
Wykres 13. Zmiana względem baseline w 24 tygodniu wyników oceny jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza AE-QoL w poszczególnych domenach (OASIS-HAE)....66
Wykres 14. Wpływ na łączny wynik AE-QoL w 24 tygodniu (OASIS-HAE)....67
Wykres 15. Odsetek pacjentów leczonych DON Q4W vs PLC z brakiem wpływu na AE-QoL w 24 tygodniu (tj. odpowiedzią „nigdy" dotyczącą wpływu choroby na poszczególne aspekty oceniane w domenach kwestionariusza) (OASIS-HAE)....68
Wykres 16. Ocena jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza AE-QoL w 52 tygodniu (OASIS Plus OLE)....69
Wykres 17. Ocena jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza specyficznego dla dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego HAE-QoL w 24 tygodniu (OASIS Plus OLE)....70
Wykres 18. Subiektywna ocena ciężkości choroby w skali PGIS (OASIS-HAE)....72
Wykres 19. Ocena wpływu choroby na produktywność zawodową i codzienną aktywność z wykorzystaniem kwestionariusza WPAI+CIQ (OASIS-HAE)....74
Wykres 20. Łączny wynik kwestionariusza oceny wpływu choroby na produktywność zawodową i codzienną aktywność WPAI+CIQ (OASIS-HAE)....74
Wykres 21. Satysfakcja pacjentów z leczenia z wykorzystaniem kwestionariusza TSQM-II w 52 tygodniu (OASIS Plus OLE)....75
Wykres 22. Zmiana wskaźnika napadów HAE (OASIS Switch)....82
Wykres 23. Zmiana względem baseline wskaźnika napadów HAE w 52 tygodniu (OASIS Switch)....83
Wykres 24. Zmiana względem baseline wskaźnika napadów HAE w 16 tygodniu (OASIS Switch)....83
Wykres 25. Zmiana względem baseline wskaźnika napadów HAE w 16 tygodniu – podgrupa pacjentów ze słabo kontrolowaną chorobą w momencie baseline (AECT <10) (OASIS Switch)....84
Wykres 26. Odsetek pacjentów z dobrze kontrolowaną chorobą zgodnie z wynikiem AECT ≥10 punktów w 52 tygodniu (OASIS Switch)....85
Wykres 27. Odsetek pacjentów z dobrze kontrolowaną chorobą zgodnie z wynikiem AECT ≥10 punktów w 16 tygodniu (OASIS Switch)....85
Wykres 28. Ocena kontroli choroby z wykorzystaniem kwestionariusza AECT (OASIS Switch)....86
Wykres 29. Ocena jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza AE-QoL w 52 tygodniu (OASIS Switch)....88
Wykres 30. Ocena jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza AE-QoL w 52 tygodniu (OASIS Switch)....88
Wykres 31. Ocena jakości życia z obrzękiem naczynioruchowym (AE-QoL) w 16 tygodniu po zmianie stosowanej profilaktyki długoterminowej (OASIS Switch)....89
Wykres 32. Zmiana względem baseline w 16 tygodniu wyników oceny jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza AE-QoL (OASIS Switch)....89
Wykres 33. Preferencje pacjentów w zakresie stosowanej profilaktyki długoterminowej napadów HAE (OASIS Switch)....90
Wykres 34. Przyczyny mające wpływ na preferencje pacjentów w zakresie stosowanej profilaktyki długoterminowej napadów HAE (OASIS Switch)....90
Wykres 35. Ból w miejscu wstrzyknięcia leku (OASIS Switch)....91
Wykres 36. Satysfakcja pacjentów z leczenia z wykorzystaniem kwestionariusza TSQM-II w 52 tygodniu (OASIS Switch)....92
Wykres 37. Satysfakcja pacjentów z leczenia z wykorzystaniem kwestionariusza TSQM-II w 52 tygodniu (OASIS Switch)....92
Wykres 38. Średnia miesięczna liczba napadów HAE od 1 do 17 tygodnia leczenia donidalorsenem (wyniki metaanalizy Raja 2024)....102

Wykres 39. Średnia miesięczna liczba napadów HAE od 5 do 17 tygodnia leczenia donidalorsenem (wyniki metaanalizy Raja 2024)....103
Wykres 40. Średnia miesięczna liczba napadów HAE o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim od 5 do 17 tygodnia leczenia donidalorsenem (wyniki metaanalizy Raja 2024)....103
Wykres 41. Średnia miesięczna liczba napadów HAE wymagających leczenia doraźnego od 5 do 17 tygodnia leczenia donidalorsenem (wyniki metaanalizy Raja 2024)....103
Wykres 42. Odsetek pacjentów z redukcją napadów HAE o ≥50% (wyniki metaanalizy Raja 2024)....104
Wykres 43. Odsetek pacjentów z redukcją napadów HAE o ≥70% (wyniki metaanalizy Raja 2024)....104
Wykres 44. Odsetek pacjentów z redukcją napadów HAE o ≥90% (wyniki metaanalizy Raja 2024)....104
Wykres 45. Odsetek pacjentów całkowicie wolnych od napadów HAE od 5 do 17 tygodnia leczenia donidalorsenem (wyniki metaanalizy Raja 2024)....105
Wykres 46. Zdarzenia niepożądane w przebiegu leczenia donidalorsenem (wyniki metaanalizy Raja 2024)....105
Wykres 47. Zmiana wskaźnika napadów HAE (Fijen 2022)....152
Wykres 48. Zmiana wskaźnika napadów HAE w długim, 4-letnim okresie obserwacji (OLE)....155
Wykres 49. Ocena jakości życia z obrzękiem naczynioruchowym (AE-QoL) (Fijen 2022)....157
Wykres 50. Ocena jakości życia z obrzękiem naczynioruchowym (AE-QoL) w długim okresie obserwacji (OLE)....158
Wykres 51. Ocena jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza AE-QoL w 156 tygodniu (OLE)....158

Aneks A. Wyniki przeszukań

A.1. Przeszukanie dla interwencji

A.1.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 75.
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik przeszukania	Wynik aktualizacji
#1	donidalorsen	17	23
#2	Dawnzera	17	23
#3	"ISIS 721744"	1	3
#4	"ISIS-721744"	1	3
#5	ISIS721744	3	3
#6	"IONIS-PKK-LRx"	0	0
#7	GTPL13610	0	0
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	18	24
#9	# from 2026/01/22 to Present	x	6
Data przeszukania: 23 stycznia 2026 roku Data aktualizacji przeszukania: 27 marca 2026 roku			

Tabela 76.
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik przeszukania	Wynik aktualizacji
#1	'donidalorsen'/exp OR donidalorsen	77	99
#2	Dawnzera	4	5
#3	'ISIS 721744'	13	14
#4	'ISIS-721744'	13	14
#5	ISIS721744	2	2
#6	'IONIS-PKK-LRx'	6	6
#7	GTPL13610	0	0
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	77	99
#9	#8 AND [22-01-2026]/sd NOT [27-03-2026]/sd	x	24
Data przeszukania: 23 stycznia 2026 roku Data aktualizacji przeszukania: 27 marca 2026 roku			

Tabela 77.
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik przeszukania	Wynik aktualizacji
#1	donidalorsen	21	25
#2	Dawnzera	0	0
#3	"ISIS 721744"	6	6
#4	"ISIS-721744"	0	0
#5	ISIS721744	2	2
#6	"IONIS-PKK-LRx"	0	0
#7	GTPL13610	0	0
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	23	27
#9	#8 with Cochrane Library publication date from Jan 2026 to Apr 2026	x	4
Data przeszukania: 23 stycznia 2026 roku Data aktualizacji przeszukania: 27 marca 2026 roku			

A.1.2. Przeszukanie stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Tabela 78.
Przeszukanie pozostałych źródeł informacji medycznej

Towarzystwo naukowe / producent leków / agencja	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań) / przeszukanie 05.02.2026
Towarzystwa naukowe		
Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA), https://pta.med.pl/	Ręczne przeszukanie dostępnych materiałów	x (0)
European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), https://eaaci.org/, doniesienia konferencyjne publikowane w Allergy Journal, https://journalallergy.com/	Ręczne przeszukanie dostępnych materiałów	x (3)
World Allergy Organization (WAO), https://www.worldallergy.org/	Ręczne przeszukanie dostępnych materiałów	x (0)
US Hereditary Angioedema Association, https://www.haea.org/	Ręczne przeszukanie dostępnych materiałów	x (0)
HAE International, https://haei.org	donidalorsen	27 (0)
American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI) Annual Scientific Meeting, https://www.annallergy.org/issue/S1081-1206(25)X0012-0	donidalorsen	21 (7)
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji		
NICE (https://www.nice.org.uk/)	donidalorsen	1 (0)
EMA (https://www.ema.europa.eu/)	donidalorsen	9 (1)*
FDA (https://www.fda.gov/)	dawnzera	4 (0)
Clinicaltrials.gov (https://clinicaltrials.gov/)	donidalorsen	7 (4)

Towarzystwo naukowe / producent leków / agencja	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań) / przeszukanie 05.02.2026
Rejestr badań EU Clinical Trials Register (https://www.clinicaltrialsregister.eu/)	donidalorsen	4 (4)
Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków		
IONIS Pharmaceuticals, https://haeuncovered.com/resources	Ręczne przeszukanie dostępnych materiałów	x (0)

*data przeszukania 23.02.2026

A.1.3. Badania wykluczone z analizy

Tabela 79.
Badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia

Lp.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1.	Betschel 2023	metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Hereditary Angioedema: A Review of the Current and Evolving Treatment Landscape; Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2023;11:2315-2325
2.	Busse 2026	metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Updates on the Current and Evolving Treatment for Hereditary Angioedema. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice (2026) 14:2 (375-383)
3.	Greve 2024	metodyka	Badanie ankietowe przeprowadzone wśród lekarzy.	The international HAE guideline under real-life conditions: From possibilities to limits in daily life - current real-world data of 8 German angioedema centers.; Allergol Select. 2024 Nov 14;8:346-357. doi: 10.5414/ALX02530E. eCollection 2024.
4.	Hollers 2026	metodyka	Analiza zbiorcza badań fazy II i III pod kątem wpływu bradykininy na mięśnie	Association of muscle instability and long-term prophylaxis in hereditary angioedema. World Allergy Organ J. 2026 Feb 26;19(3):101350
5.	Heeks 2025	typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany jako abstrakt konferencyjny.	PCR144 Investigation of the Impact of Hereditary Angioedema (HAE) on Health-Related Quality of Life: A Systematic Literature Review; Value in Health. 2025;28:S576
6.	NA 2026	typ publikacji	List, informacja o terapii donidalorsenem.	Donidalorsen (Dawnzera) for prevention of hereditary angioedema attacks.; Med Lett Drugs Ther. 2026 Jan 19;68(1746):12-14. doi: 10.58347/tml.2026.1746c.
7.	NA 2024	inne	Wpis do rejestru, brak wyników.	Donidalorsen Expanded Access Program for Patients With Hereditary Angioedema (HAE); https://clinicaltrials.gov/study/NCT06415448?term=nct06415448&rank=1
8.	Yarlas 2025	inne	Walidacja psychometryczna kwestionariusza AE-QoL w oparciu o wyniki badania OASIS-HAE, opublikowana w formie abstraktu konferencyjnego.	Psychometric Validation Of Angioedema Quality-Of-Life Questionnaire In Hereditary Angioedema: results From The OASIS-HAE Study; Journal of allergy and clinical immunology. 2025;155:AB69

[redacted]

[redacted]

Tabela 80.

[redacted]

[redacted]

Tabela 81.

[redacted]

Tabela 82.

[redacted]



Rysunek 7.



Aneks B. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

B.1. Badanie OASIS-HAE (CS5)

OASIS-HAE (ISIS 721744-CS5)
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne fazy III, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo donidalorsenu podawanego Q4W oraz donidalorsenu podawanego Q8W w porównaniu z PLC w rutynowej profilaktyce nawracających napadów HAE u dorosłych i młodzieży w wieku ≥12 lat
Analiza podstawowa: **46 tygodni** (około 11 miesięcy) obserwacji, w tym skrining (run-in): ≤56 dni (około 2 miesięcy); okres interwencji: 25 tygodni (około 6 miesięcy); okres obserwacji po leczeniu: ≤13 tygodni (około 3 miesięcy) Po zakończeniu 25. tygodnia leczenia pacjenci mieli możliwość kontynuowania terapii w ramach otwartego badania przedłużonego (**OASIS Plus**)
Kryteria włączenia
1. Wyrażenie pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu przez pacjenta lub jego upoważnionego przedstawiciela ustawowego (oraz, jeśli dotyczy, formularza zgody wymaganego przez lokalne regulacje prawne) wraz z deklarowaną zdolnością do przestrzegania wszystkich wymogów protokołu przez cały okres trwania obserwacji; **2.** Wiek ≥12 lat w momencie podpisywania świadomej zgody; **3.** Udokumentowane rozpoznanie HAE typu I lub typu II, w oparciu o historię kliniczną (epizody obrzęku tkanki podskórnej lub śluzówek, bez świądu i bez towarzyszącej pokrzywki), wyniki badań diagnostycznych (poziom funkcjonalny inhibitora C1 (C1-INH) <40% normy; przy czym dopuszczalny był poziom 40–50%, jeśli stężenie składowej C4 było poniżej dolnej granicy normy lub wykazano obecność mutacji w genie SERPING1) oraz przynajmniej jedną z wymienionych cech: początek objawów HAE w wieku ≤30 lat, historia rodzinna HAE typu I/II lub stężenie składowej C1q w granicach normy; **4.** Wystąpienie minimum dwóch napadów HAE potwierdzonych przez badacza w okresie skriningu; **5.** Gotowość do systematycznego wypełniania kwestionariuszy oceniających wyniki leczenia w ocenie pacjenta (PRO) przez cały okres trwania badania; **6.** Dostęp do co najmniej jednego zatwierdzonego leku doraźnego (np. osoczopochodnego lub rekombinowanego koncentratu inhibitora C1 bądź antagonisty receptora bradykininy 2) oraz posiadanie umiejętności jego zastosowania w celu leczenia napadów HAE; **7.** W przypadku kobiet: brak ciąży (oraz brak planów zajścia w ciążę w trakcie badania) i laktacji, przy jednoczesnym spełnieniu jednego z warunków: status osoby sterylnej chirurgicznie (np. niedrożność jajowodu, po histerektomii, obustronnej salpingektomii lub obustronnej oofrektomii), status po menopauzie, zachowywanie wstrzemięźliwości seksualnej (zgodnej z dotychczasowym stylem życia) lub wyrażenie zgody na stosowanie akceptowalnej metody antykoncepcji od momentu podpisania świadomej zgody do co najmniej 24 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki produktu badanego; **8.** W przypadku mężczyzn: sterylność chirurgiczna lub wyrażenie zgody na stosowanie akceptowalnej metody antykoncepcji w przypadku kontaktów seksualnych z kobietami w wieku rozrodczym, w okresie od podpisania świadomej zgody do ≥24 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki produktu badanego.
Kryteria wykluczenia
1. Przewidywane zastosowanie profilaktyki krótkoterminowej napadów HAE w związku z planowanym zabiegiem medycznym w okresie przesiewowym, leczenia lub obserwacji po leczeniu; **2.** Współistniejące rozpoznanie jakiegokolwiek innego rodzaju nawracającego obrzęku naczynioruchowego, w tym obrzęku nabytego, idiopatycznego lub HAE z prawidłowym stężeniem inhibitora C1 (tzw. HAE typu III); **3.** Przewidywana zmiana w dotychczasowym schemacie stosowania profilaktyki androgenowej wykorzystywanej w leczeniu napadów HAE; **4.** Klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w okresie skriningu, obejmujące: aktywność AlAT lub AspAT >3-krotność górnej granicy normy (GGN), stężenie bilirubiny całkowitej >1,5-krotności GGN (lub >5 mg/dl u pacjentów z zespołem Gilberta), liczbę płytek krwi poniżej dolnej granicy normy, a także obniżony współczynnik eGFR (<45 ml/min dla pacjentów dorosłych lub <60 ml/min dla młodzieży w wieku od 12 do 18 lat); **5.** Wywiad w kierunku nabytych koagulopatii lub skaz krwotocznych (w tym m.in. trombocytopenii, koagulopatii w przebiegu chorób wątroby czy polekowych zaburzeń czynności płytek), wrodzonych chorób układu krzepnięcia (np. hemofilii typu A lub B) oraz stanów nadkrzepliwości; **6.** Obecność jakiejkolwiek klinicznie istotnej choroby nerek lub wątroby; **7.** Aktywne zakażenie wymagające systemowego leczenia przeciwwirusowego lub przeciwdrobnoustrojowego, które nie zakończy się przed 1. dniem badania; **8.** Aktywne zakażenie wirusem HIV, HBV lub HCV (zdiagnozowane serologicznie i potwierdzone testem RNA) bądź przebyte wcześniej leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu C; **9.** Choroba nowotworowa rozpoznana w czasie ostatnich 5 lat, z wyjątkiem skutecznie wyleczonego raka podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry oraz raka szyjki macicy in situ; **10.** Stosowanie innego leku badanego lub środka biologicznego w ciągu 1 miesiąca lub czasu równego pięciu okresom jego półtrwania przed kwalifikacją; **11.** Wcześniejszy udział w badaniu klinicznym dotyczącym donidalorsenu; **12.** Ekspozycja na inhibitory ACE lub systemowe preparaty zawierające estrogeny (np. doustna antykoncepcja, hormonalna terapia zastępcza) w czasie 4 tygodni przed kwalifikacją, a także stosowanie innych leków w profilaktyce długoterminowej (lanadelumab, podskórny lub dożylny inhibitor C1, berotralstat) w okresie krótszym niż pięć okresów ich półtrwania bądź oligonukleotydów (w tym siRNA) w ostatnich 4–12 mies.; **13.** Jakikolwiek inny stan kliniczny, który według oceny badacza mógłby zagrażać bezpieczeństwu pacjenta,

OASIS-HAE (ISIS 721744-CS5)				
utrudniać przestrzeganie procedur lub uniemożliwiać rzetelną interpretację wyników badania; **14.** Nadwrażliwość na produkt badany (donidalorsen), placebo lub jakąkolwiek substancję pomocniczą; **15.** Aktualne lub występujące w ciągu ostatnich 3 lat nadużywanie substancji psychoaktywnych lub alkoholu.				
Charakterystyka populacji				
Populacja		**DON Q4W**	**DON Q8W**	**PLC**
Liczba pacjentów		45	23	22
Wiek [lata], średnia (zakres)		39,6 (12–68)	34,1 (12–66)	35,4 (21–59)
Pacjenci, %	**12–17 r.ż.**	9%	13%	0%
	18–39 r.ż.	42%	52%	68%
	40–64 r.ż.	47%	30%	32%
	≥65 r.ż.	2%	4%	0%
Płeć żeńska, %		62%	52%	36%
Rasa lub grupa etniczna, %	**biała**	93%	96%	82%
	azjatycka	2%	0%	0%
	wywodząca się z Hawajów lub innych wysp Pacyfiku	0%	0%	0%
	czarna lub Afroamerykanie	2%	0%	5%
	Indianie lub wywodząca się z Alaski	0%	4%	9%
	wiele	0%	0%	5%
	inna	2%	0%	0%
Wskaźnik masy ciała (BMI) [kg/m²], średnia (SD)		28 (7)	27 (5)	29 (9)[a]
Typ HAE, %	**I**	93%	96%	31%
	II	7%	4%	9%
Napady HAE w historii choroby, %	**obwodowe**	96%	96%	91%
	brzuszne	96%	96%	91%
	w obrębie krtani	49%	57%	55%
Wskaźnik napadów HAE w obrębie krtani w momencie baseline, średnia (SD)		0,11 (bd)	0,05 (bd)	0,26 (bd)
Uprzednie leczenie profilaktyczne HAE, %		13%	22%	23%
Równoczesna terapia danazolem, %		4%	13%	5%
Wiek w momencie wystąpienia objawów HAE [lata], średnia (SD)		11,6 (9,85)	10,9 (7,73)	12,9 (7,19)
Czas od diagnozy [lata], średnia (SD)		18,9 (13,15)	21,5 (12,43)	18,2 (10,18)
Przypadki HAE w rodzinie, %		91,1%	87,0%	77,3%
Wskaźnik napadów HAE w czasie 12 mies. przed skriningiem	**średnia (SD)**	45,7 (43,0)	33,3 (22,0)	29,1 (21,1)
	mediana (zakres)	36,0 (0–208)	36,0 (1–80)	24,0 (1–75)
Wskaźnik napadów HAE w okresie run-in	**średnia (SD)**	3,61 (2,236)	3,18 (2,147)	2,90 (1,657)
	mediana (zakres)	3,29 (0,5–10,0)	2,71 (0,7–8,4)	2,50 (1,0–8,1)
Częstość napadów HAE wg kategorii, %	**≤2 ataków / 4 tyg.**	27%	43%	27%
	2 do 5 ataków / 4 tyg.	56%	39%	64%
	>5 ataków / 4 tyg.	18%	17%	9%
Wynik oceny jakości życia (AE-QoL)[c], średnia (SD)		45,6 (16,8)	47,2 (19,0)	45,4 (17,0)
Interwencja				

OASIS-HAE (ISIS 721744-CS5)	
Układ badania	Porównanie w układzie grup równoległych, schemat przydziału do grup był dwuetapowy: • I etap: randomizacja w stosunku 2:1 do kohorty przyjmującej donidalorsen co 4 tygodnie (Q4W) lub do kohorty przyjmującej donidalorsen co 8 tygodni (Q8W); • II etap: randomizacja w każdej z kohort, w stosunku 3:1 do grupy przyjmującej donidalorsen lub do grupy otrzymującej placebo. Dla potrzeb końcowej analizy skuteczności dane pacjentów przyjmujących placebo z obu kohort były łączone w jedną grupę kontrolną.
Schemat leczenia	Przed przystąpieniem do badania 18% pacjentów otrzymywało leczenie profilaktyczne ataków HAE. W procesie randomizacji, pacjenci zostali przydzieleni do jednej z dwóch kohort w zależności od częstotliwości podania: • **donidalorsen** podskórnie (SC) w dawce 80 mg co 4 tygodnie **Q4W**; • **donidalorsen** podskórnie (SC) w dawce 80 mg co 8 tygodni **Q8W**. W ramach każdej z dwóch kohort, pacjenci zostali zrandomizowani do jednej z dwóch podgrup: • **donidalorsen** podskórnie (SC) w dawce 80 mg; • **placebo** podskórnie (SC) w objętości odpowiadającej interwencji. Pierwsza dawka leku lub placebo była zawsze podawana w ośrodku badawczym. Po przeszkoleniu przez personel medyczny dopuszczalne było samodzielne podawanie leku przez pacjenta lub opiekuna (np. członka rodziny) w warunkach domowych, pod warunkiem dostępności pielęgniarki opieki domowej do wykonania procedur przed podaniem dawki. Wszyscy pacjenci mieli zapewniony stały dostęp do leków doraźnych (np. koncentratu inhibitora C1 lub antagonisty receptora bradykininy) na wypadek wystąpienia ostrego napadu HAE. Po zakończeniu 25-tygodniowego okresu leczenia, pacjenci, którzy odbyli wizytę w 25. tygodniu, mieli możliwość przejścia do otwartego badania przedłużonego (**OASIS Plus**), gdzie wszyscy uczestnicy otrzymywali donidalorsen.
Okres leczenia	25 tygodni
Okres obserwacji	≤46 tygodni (w tym skrining: ≤8 tygodni, okres interwencji: 25 tygodni; okres obserwacji po leczeniu: ≤13 tygodni)
Kointerwencje	• danazol – pacjenci mieli możliwość kontynuowania długoterminowej profilaktyki za pomocą androgenów (np. danazolu) lub kwasu traneksamowego, pod warunkiem, że pacjent przyjmował stałą dawkę i nie przewidywano jej zmiany w trakcie badania Leczenie doraźne (ratunkowe): w przypadku wystąpienia ataku HAE, wskazane było stosowanie koncentratu inhibitora C1 (osoczopochodnego lub rekombinowanego), antagonistów receptora bradykininy 2 (np. ikatybantu) oraz inhibitorów kallikreiny.
***Cross-over* pacjentów**	NIE
Uwagi	Zgodnie z protokołem badania OASIS-HAE, zmniejszanie dawki lub zmiana schematu dawkowania produktu badanego **nie były dozwolone** w trakcie trwania badania. Pacjenci w badaniu OASIS-HAE nie mogli zmieniać częstotliwości dawkowania donidalorsenu między schematami co 4 tygodnie a co 8 tygodni. **Brak skuteczności leczenia** stwierdzano, gdy: • u pacjenta wystąpiło ≥5 napadów HAE miesięcznie, • taka częstotliwość utrzymywała się przez 2 kolejne miesiące, • sytuacja ta miała miejsce po 5. tygodniu okresu podawania leku. Pacjenci spełniający kryteria braku skuteczności leczenia mieli możliwość zakończenia udziału w badaniu przed 25. tygodniem. Po wycofaniu się z głównej części badania z powodu braku skuteczności, **pacjenci kwalifikowali się do włączenia do otwartego badania przedłużonego**, w ramach którego stosowano terapię donidalorsenem pod nadzorem lekarza.

OASIS-HAE (ISIS 721744-CS5)			
	W trakcie trwania badania łącznie 5 pacjentów (1 w każdej z grup otrzymujących donidalorsen oraz 3 w grupie placebo) wycofało się z udziału ze względu na zdefiniowany brak skuteczności leczenia.		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA		
Testowana hipoteza wyjściowa	Hipoteza zerowa (H0): przyjęto założenie, że stosunek wskaźnika napadów HAE w grupie donidalorsenu do wskaźnika napadów HAE w grupie placebo wynosi 1 (brak różnic między grupami); Hipoteza alternatywna (H1): przyjęto założenie, że stosunek ten jest różny od 1.		
I° punkt końcowy	**wskaźnik napadów HAE** (średnia liczba potwierdzonych przez badacza napadów HAE na 4 tygodnie w okresie od 1. do 25. tygodnia leczenia)		
Randomizacja	TAK, z wykorzystaniem systemu IRT (ang. *Interactive Response Technology*)		
Ukrycie kodu alokacji	bd		
Zaślepienie	TAK, podwójne		
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 1/91 (1%) – wycofanie z badania		
	DON Q4W	**DON Q8W**	**PLC**
	Zaprzestanie terapii: 1/45 (2%) • brak skuteczności[d] – 1/45 (2%).	Zaprzestanie terapii: 2/23 (9%) • brak skuteczności[d] – 1/23 (4%), • AE[e] – 1/23 (4%).	Zaprzestanie terapii: 4/22 (18%) • brak skuteczności[d] –3/22 (14%); • ciąża – 1/22 (5%).
Metoda analizy wyników	Skuteczność i bezpieczeństwo: mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę interwencji w ramach badania), analizowane przez autorów badania jako FAS (full analysis set) W przypadku gdy pacjent zakończył udział w badaniu przed upływem 24 tygodni od pierwszego dnia badania, przyjmowano brak danych na temat wystąpienia potwierdzonych przez badacza napadów HAE. Brakujące dane nie były imputowane.		
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• wystąpienie napadów HAE od 1. do 25. tygodnia leczenia; • wystąpienie napadów HAE od 5. do 25. tygodnia leczenia; • odsetek pacjentów całkowicie wolnych od napadów; • odpowiedź kliniczna; • wystąpienie napadów HAE o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim; • liczba napadów HAE na 4 tygodnie, które wymagały zastosowania leczenia doraźnego (/ratunkowego); • stopień kontroli choroby AECT; • profil bezpieczeństwa; • jakość życia; • stężenie prekallikreiny (PKK) w osoczu.		
Metody oceny stosowane w badaniu	• napady HAE – średnia liczba potwierdzonych przez badacza napadów HAE na 4 tygodnie w okresie od 1. do 25. tygodnia leczenia; • drugorzędowe punkty końcowe oceniano głównie w okresie od 5. do 25. tygodnia (stabilizacja efektu terapeutycznego); • odpowiedź kliniczna – odsetek pacjentów z redukcją wskaźnika napadów o co najmniej 50%, 70% lub 90% względem wartości wyjściowej; • kontrola choroby – mierzona testem Angioedema Control Test (AECT) w 25. tygodniu (wynik ≥10 punktów oznaczał dobrze kontrolowaną chorobę); • jakość życia – kwestionariusz specyficzny dla obrzęku naczynioruchowego (AE-QoL) od momentu rozpoczęcia badania do 25. tygodnia; • liczba wizyt na szpitalnych oddziałach ratunkowych, hospitalizacji oraz łączna liczba dni pobytu w szpitalu z dowolnej przyczyny oraz z powodu napadów HAE; • ocena zmiany stanu zdrowia dokonana przez pacjenta w skali Patient Global Impression of Change (PGI-C) oraz ciężkości choroby w skali Patient Global Impression of Severity (PGIS); • wpływ choroby na produktywność zawodową i codzienną aktywność (kwestionariusz WPAI); • poziom lęku mierzony skalą GAD-7 oraz ogólna ocena zdrowia za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L;		

OASIS-HAE (ISIS 721744-CS5)	
	• szczegółowa analiza napadów HAE obejmujących krtań.
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Belgia, Bułgaria, Dania, Francja, Hiszpania, Holandia, Izrael, Kanada, Niemcy, Polska, Stany Zjednoczone Ameryki, Turcja, Włochy, Zjednoczone Królestwo (Wielkiej Brytanii i Irlandii Północnej))
Sponsor badania	*Ionis Pharmaceuticals, Inc.*

a) Brak danych u jednego pacjenta.
b) Wskaźnik ataków HAE – w celach analitycznych liczba ataków HAE z okresu run-in była normalizowana czasowo do okresu 4 tygodni. Wskaźnik ten obliczano, dzieląc liczbę potwierdzonych przez badacza ataków przez liczbę dni uczestnictwa pacjenta w okresie run-in, a następnie mnożąc wynik przez 28 dni.
c) Ocenę jakości życia pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym z wykorzystaniem kwestionariusza AE-QoL przeprowadza się w skali od 0 do 100, gdzie 100 oznacza najgorszą możliwą jakość życia. Obniżenie całkowitego wyniku o ≥6 punktów wskazuje na istotną klinicznie poprawę jakości życia.
d) Brak skuteczności leczenia stwierdzano, gdy: u pacjenta wystąpiło co najmniej 5 napadów HAE miesięcznie, taka częstotliwość utrzymywała się przez 2 kolejne miesiące, sytuacja ta miała miejsce po 5. tygodniu okresu podawania leku.
e) Zaprzestanie leczenia w ramach badania, zgodnie z zaleceniem lekarza, z uwagi na niestosowanie się do zaleceń i AlAT powyżej górnej granicy normy (nieprawidłowość laboratoryjna nie spełniła warunków wykluczenia przewidzianych w protokole). Poziom AlAT u pacjenta wrócił do wartości w granicach normy i nie wiązał się z następstwami.

B.2. Badanie OASIS Plus Switch (CS7)

OASIS Plus Switch (ISIS 721744-CS7)
Wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy III, oceniające długoterminowe bezpieczeństwo oraz skuteczność stosowania donidalorsenu w rutynowej profilaktyce nawracających napadów HAE u dorosłych i młodzieży w wieku ≥12 lat **Badania OASIS Plus Switch obejmuje dwie grupy:** **1)** pacjenci uprzednio włączeni do badania OASIS-HAE, kontynuujący leczenie donidalorsenem w ramach otwartego badania przedłużonego (**OASIS Plus**) **2)** pacjenci uprzednio leczeni LAN, C1-INH lub BER, którzy zmienili dotychczas stosowaną profilaktykę na donidalorsen (**kohorta Switch**) *W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono podgrupę pacjentów uprzednio leczonych LAN oraz BER z kohorty Switch. Nie uwzględniano natomiast podgrupy pacjentów uprzednio leczonych C1-INH z kohorty Switch, ponieważ długoterminowa profilaktyka C1-INH nie stanowi komparatora w warunkach Polski.* Badanie w toku Analiza cząstkowa (IA): 16 tygodni (punkt odcięcia zbierania danych: 28.02.2024) Analiza po 1 roku: 52 tygodnie (punkt odcięcia zbierania danych: 27.01.2025)
Kryteria włączenia
OASIS Plus: 1. Ukończenie udziału w badaniu OASIS-HAE (25 tygodni) i gotowość do kontynuacji leczenia donidalorsenem. **kohorta Switch: 1.** Wyrażenie pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu przez pacjenta lub jego opiekuna prawnego; **2.** Wiek ≥12 lat w momencie podpisywania formularza świadomej zgody; **3.** Udokumentowane rozpoznanie HAE typu I lub typu II; **4.** Przyjmowanie stabilnej dawki dopuszczonej profilaktyki długoterminowej (LTP) przez co najmniej 12 tygodni przed skriningiem; **5.** Stosowanie jednego z następujących leków w ramach dotychczasowej profilaktyki: podskórnego lanadelumabu, podskórnego lub dożylnego inhibitora C1 (pochodzenia osoczowego lub rekombinowanego) bądź doustnego berotralstatu; **6.** Raportowanie częstotliwości i nasilenia napadów HAE w trakcie 10-tygodniowego okresu skriningu, przy jednoczesnym kontynuowaniu dotychczasowej terapii profilaktycznej; **7.** Zdolność i gotowość do zmiany dotychczasowego leczenia LTP na donidalorsen (80 mg podawane podskórnie co 4 tygodnie) zgodnie z określonym w protokole algorytmem zmiany leczenia.
Kryteria wykluczenia
1. Współistniejące rozpoznanie jakiegokolwiek innego rodzaju nawracającego obrzęku naczynioruchowego, w tym obrzęku nabytego, idiopatycznego lub HAE z prawidłowym stężeniem inhibitora C1; **2.** Przewidywana zmiana w dotychczasowym schemacie stosowania profilaktyki androgenowej wykorzystywanej w leczeniu napadów HAE; **3.** Klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w okresie skriningu; **4.** Choroba nowotworowa rozpoznana w czasie ostatnich 5 lat, z wyjątkiem skutecznie wyleczonego raka podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry, raka szyjki macicy in situ, raka przewodowego piersi in situ oraz raka gruczołu krokowego w 1 stadium; **5.** Nadwrażliwość na produkt badany (donidalorsen), placebo lub jakąkolwiek substancję pomocniczą; **6.** Stosowanie innego leku badanego lub środka biologicznego w ciągu miesiąca lub czasu równego pięciu okresom jego półtrwania przed kwalifikacją; **7.** Aktualne lub występujące w czasie ostatnich 3 lat nadużywanie substancji psychoaktywnych lub alkoholu; **8.** Wcześniejszy udział w badaniu klinicznym dotyczącym donidalorsenu (nie dotyczy pacjentów przechodzących do fazy otwartej bezpośrednio z badania OASIS-HAE); **9.** Ekspozycja na inhibitory ACE lub systemowe preparaty zawierające estrogeny; ekspozycja na oligonukleotydy w czasie 4 miesięcy przed skriningiem (przy przyjęciu pojedynczej dawki) lub w czasie 12 miesięcy przed skriningiem (przy przyjęciu wielu dawek), nie dotyczy szczepionek.

OASIS Plus Switch (ISIS 721744-CS7)					
Charakterystyka populacji					
Populacja		**OASIS Plus (OLE)**		**Switch LAN**	**Switch BER**
Liczba pacjentów		**Q4W**: 69	**Q8W**: 14	**Q4W**: 31	**Q4W**: 11
Wiek [lata], średnia (SD)		38 (14,1)	30 (9,0)	40 (14,2)	46 (11,2)
Pacjenci, %	**12–17 r.ż.**	7%	14%	3%	0%
	18–39 r.ż.	46%	71%	45%	36%
	40–64 r.ż.	45%	14%	48%	64%
	≥65 r.ż.	1%	0%	3%	0%
Płeć żeńska, %		58%	36%	45%	73%
Rasa lub grupa etniczna, %	**biała**	90%	100%	84%	100%
	Indianie lub wywodząca się z Alaski	4%	0%	bd	bd
	czarna lub Afroamerykanie	1%	0%	3%	0%
	azjatycka	1%	0%	3%	0%
	wiele	1%	0%	0%	0%
	inna	1%	0%	10%	0%
Wskaźnik masy ciała (BMI) [kg/m²], średnia (SD)		27,8 (6,6)	26,9 (5,4)	30,5 (8,1)	26,6 (5,0)
Typ HAE, %	**I**	bd		bd[a]	bd[a]
	II	bd		bd	bd
Ataki HAE w obrębie krtani w historii choroby, %		**bd**			
Uprzednie leczenie profilaktyczne HAE, %		100%		100%	100%
Wcześniej stosowana LTP, %	**LAN**	bd		nd	9%
	BER	bd		16%	nd
	C1-INH	bd		16%	0%
Równoczesna terapia danazolem, %		bd		3%	0%
Wiek w momencie wystąpienia objawów HAE [lata], średnia (SD)		**bd**			
Czas od diagnozy [lata], średnia (SD)		**bd**			
Przypadki HAE w rodzinie, %		**bd**			
Wskaźnik napadów HAE w uprzednim roku	**średnia (SD)**	3,5 (2,1)[b]	2,9 (2,1)[b]	0,69 (1,09)	1,80 (1,92)
	mediana	3,0[b]	2,3[b]	0	0,9
Wskaźnik napadów HAE w okresie run-in	**średnia (SD)**	3,42 (2,12)		0,85 (1,28)	
Interwencja					
Schemat leczenia w ramach otwartego badania przedłużonego (OASIS Plus OLE)		• **DON**: wszyscy pacjenci otrzymywali donidalorsen w dawce 80 mg we wstrzyknięciu podskórnym ○ częstotliwość dawkowania: lek podawano zgodnie ze schematem dawkowania z badania OASIS-HAE: ▪ co 4 tygodnie (Q4W) ▪ lub co 8 tygodni (Q8W), pod warunkiem, że w końcowej fazie badania OASIS-HAE (tygodnie 17–25) nie wystąpiły u nich napady HAE ○ Jeśli pacjent z grupy Q8W nie był wolny od napadów przez co najmniej 8 tygodni w badaniu OASIS-HAE, jego dawkowanie w badaniu OASIS Plus OLE zmieniano na co 4 tygodnie. Po upływie 1 roku, istniała możliwość zmiany częstotliwości dawkowania na co 8 tygodni (Q8W) oraz powrotu z Q8W na Q4W. Decyzja o zmianie była podejmowana przez badacza na podstawie objawów klinicznych pacjenta i mogła nastąpić w dowolnym momencie trwania rozszerzonego okresu leczenia.			

	OASIS Plus Switch (ISIS 721744-CS7)
Schemat leczenia w kohorcie Switch	Algorytm zmiany leczenia na donidalorsen w badaniu OASIS Plus (kohorta Switch): • Brak okresu washout, aby pacjenci nie pozostawali bez ochrony farmakologicznej w żadnym momencie procesu zmiany • Uwzględnienie okresu półtrwania leków: o **LAN**: ze względu na długi okres półtrwania (ok. 2 tygodnie), pacjenci przyjmowali ostatnią dawkę lanadelumabu na 14 ±3 dni przed podaniem pierwszej dawki donidalorsenu; o **BER**: pacjenci kontynuowali przyjmowanie doustnego berotralstatu przez 14 ±3 dni po rozpoczęciu leczenia donidalorsenem. Zastosowanie „zakładkowego" schematu w przypadku berotralstatu wynikało z krótkiego okresu półtrwania (ok. 3–4 dni) oraz faktu, że donidalorsen wymaga czasu (zazwyczaj od 25 do 30 dni) na pełną degradację krążącej prekallikreiny i osiągnięcie optymalnego efektu terapeutycznego. • **DON**: wszyscy pacjenci w kohorcie Switch otrzymywali donidalorsen w dawce 80 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie (Q4W). Po upływie 1 roku, istniała możliwość zmiany częstotliwości dawkowania na co 8 tygodni (Q8W) oraz powrotu z Q8W na Q4W. Decyzja o zmianie była podejmowana przez badacza na podstawie objawów klinicznych pacjenta i mogła nastąpić w dowolnym momencie trwania rozszerzonego okresu leczenia.
Okres leczenia	mediana: 392 dni
Okres obserwacji	bd (w tym skrinning: 10 tygodni, okres interwencji: ≥52 tygodnie, leczenie długoterminowe: 104 tygodnie, okres po leczeniu +13 tygodni)
Kointerwencje	• pacjenci mieli możliwość kontynuowania długoterminowej profilaktyki za pomocą androgenów Leczenie doraźne (ratunkowe): w przypadku wystąpienia ataku HAE, wskazane było stosowanie koncentratu inhibitora C1 (osoczopochodnego lub rekombinowanego), antagonistów receptora bradykininy 2 (np. ikatybantu) oraz inhibitorów kallikreiny.
Uwagi	Po zakończeniu 53. tygodnia badania wszyscy pacjenci (zarówno z kohorty OLE, jak i Switch) weszli w tzw. rozszerzony okres leczenia (*Extended Treatment Period*), trwający do 104 dodatkowych tygodni. W tym okresie pacjenci mogli zmienić częstotliwość podawania leku z Q4W na Q8W lub powrócić z Q8W na Q4W. Zgodnie z danymi z analizy cząstkowej po 16 tygodniach (luty 2024 r.), żaden pacjent w badaniu OASIS Plus Switch nie zmienił częstotliwości dawkowania w okresie rozszerzonym.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IID

	OASIS Plus (OLE) Q4W	OASIS Plus (OLE) Q8W	Switch LAN	Switch BER
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0/69 (0%) Zaprzestanie terapii: 8/69 (12%) • wycofanie przez pacjenta zgody – 5/69 (7%); • AE[e] – 3/69 (4%).	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0/14 (0%) Zaprzestanie terapii: 0/14 (0%)	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 1/32 (3%) Zaprzestanie terapii: 3/31 (10%) • brak skuteczności – 4/31 (13%); • wycofanie przez pacjenta zgody – 1/31 (3%); • AE – 1/31 (3%); • utrata z FU – 1/31 (3%); • inne – 1/31 (3%).	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0/11 (0%) Zaprzestanie terapii: 0/11 (0%)

Metoda analizy wyników	nd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• profil bezpieczeństwa; • wystąpienie napadów HAE; • jakość życia; • stopień kontroli choroby AECT.

OASIS Plus Switch (ISIS 721744-CS7)	
Metody oceny stosowane w badaniu	• napady HAE – średnia liczba potwierdzonych przez badacza napadów HAE na 4 tygodnie w okresie od 1. do 52. tygodnia leczenia • jakość życia – kwestionariusz specyficzny dla obrzęku naczynioruchowego (AE-QoL) od momentu rozpoczęcia badania do 52. tygodnia; • kontrola choroby – mierzona testem Angioedema Control Test (AECT); • satysfakcja z leczenia – kwestionariusz Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication version II (TSQM-II).
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Belgia, Bułgaria, Francja, Hiszpania, Holandia, Izrael, Kanada, Niemcy, Polska, Puerto Rico, Stany Zjednoczone Ameryki, Turcja, Włochy, Zjednoczone Królestwo (Wielkiej Brytanii i Irlandii Północnej))
Sponsor badania	*Ionis Pharmaceuticals, Inc.*

a) Podano odsetek pacjentów z rozpoznaniem HAE typu I spośród wszystkich pacjentów z kohorty Switch (wcześniej leczonej LAN, C1-INH oraz BER), którzy otrzymali leczenie w ramach OASIS Plus Switch, tj. 57/64 (89%).
b) Liczba ataków HAE w momencie *baseline*.
c) w tym 1 AE związane z leczeniem.

B.3. Badanie Fijen 2022 (CS2)

Fijen 2022 (ISIS 721744-CS2)
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne fazy II, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo donidalorsenu podawanego Q4W z PLC w rutynowej profilaktyce nawracających napadów HAE u pacjentów w wieku ≥18 lat
Badanie zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowe, randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowane placebo w części dotyczącej pacjentów z HAE typu 1 i typu 2 (Część A) oraz jako badanie otwarte dla pacjentów z HAE z prawidłowym stężeniem inhibitora C1 (Część B). Kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej spełniła część A badania Fijen 2022.
Analiza: 17 tygodni (punkt odcięcia zbierania danych: bd)
Po zakończeniu podstawowego okresu leczenia (wizyta w 13. tygodniu), pacjenci mieli możliwość kontynuowania terapii w ramach otwartego badania przedłużonego **OLE** (**ISIS 721744-CS3**). Pacjenci mogli rozpocząć terapię w ramach **OLE** (**ISIS 721744-CS3**) po wizycie w 17. tygodniu badania **Fijen 2022** (**ISIS 721744-CS2**)
Kryteria włączenia
1. Wyrażenie pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu oraz zdolność do przestrzegania wszystkich wymagań protokołu przez cały czas jego trwania; **2.** Wiek **≥18 lat** w momencie podpisywania świadomej zgody; **3.** Udokumentowane rozpoznanie HAE typu I lub typu II (dla części A) lub HAE z prawidłowym stężeniem inhibitora C1 (HAE-nC1-INH, dla części B). W przypadku HAE typu I lub II, potwierdzenie diagnozy na podstawie: udokumentowanej historii klinicznej (obrzęki bez towarzyszącej pokrzywki), wyników badań laboratoryjnych (aktywność inhibitora C1 <40% normy; pacjenci z aktywnością 40–50% mogą zostać włączeni, jeśli poziom składowej C4 jest poniżej normy lub wykazano mutację genu SERPING1) oraz co najmniej jednego z dodatkowych warunków (wiek zachorowania ≤30 lat, historia rodzinna HAE lub stężenie C1q w normie). W przypadku HAE-nC1-INH, potwierdzenie diagnozy na podstawie historii klinicznej oraz udokumentowanej mutacji genetycznej (w genach czynnika XII, plazminogenu lub angiopoetyny-1) lub rozpoznania obrzęku naczynioruchowego zależnego od bradykininy; **4.** Doświadczenie **minimum 2 ataków HAE** potwierdzonych przez badacza (ocenianych w skali AAS, ang. *Angioedema Activity Score*) w okresie skriningu. Codzienne wypełnianie kwestionariusza AAS (minimum 4 oceny tygodniowo) przez cały okres skriningu; **5.** Posiadanie stałego dostępu do ≥1 leku doraźnego i umiejętność jego zastosowania w celu przerwania napadu HAE (np. osoczowy lub rekombinowany inhibitor C1, antagonista receptora BK2); **6.** Brak ciąży (oraz planów zajścia w ciążę w trakcie badania) i karmienia piersią, a także status osoby trwale niepłodnej (sterylizacja chirurgiczna, menopauza) lub zgoda na zachowanie abstynencji bądź stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji od momentu podpisania zgody na udział w badaniu do co najmniej 24 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki leku.
Kryteria wykluczenia
1. Przewidywane stosowanie krótkoterminowej profilaktyki ataków HAE w związku z planowanym zabiegiem w okresie skriningu lub w trakcie badania; **2.** Współistniejące rozpoznanie jakiegokolwiek innego rodzaju nawracającego obrzęku naczynioruchowego, w tym obrzęku nabytego lub idiopatycznego; **3.** Przewidywana zmiana w stosowaniu aktualnej profilaktyki androgenowej stosowanej w leczeniu napadów HAE; **4.** Istotne klinicznie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych podczas skriningu, obejmujące: aktywność AlAT lub AspAT >2,5-krotność górnej granicy normy (GGN), stężenie bilirubiny całkowitej >1,5-krotności GGN (o ile nie związane z zespołem Gilberta), liczbę płytek krwi poniżej dolnej granicy normy, a także obniżony współczynnik eGFR (<60 ml/min dla pacjentów dorosłych); **5.** Wywiad w kierunku nabytych koagulopatii lub skaz krwotocznych (np. małopłytkowość, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, koagulopatia w chorobach wątroby, polekowe zaburzenia czynności płytek krwi) oraz dziedzicznych zaburzeń krzepnięcia (np. hemofilia A lub B, niedobory czynników krzepnięcia, jakościowe zaburzenia płytek krwi, naczyniowe skazy krwotoczne); **6.** Jakakolwiek istotna klinicznie choroba nerek lub wątroby; **7.** Aktywne zakażenie wymagające ogólnoustrojowej terapii przeciwwirusowej lub

Fijen 2022 (ISIS 721744-CS2)

przeciwdrobnoustrojowej, która nie zostanie zakończona przed podaniem pierwszej dawki leku; **8.** Aktywne zakażenie HIV, wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub typu B (HBV) potwierdzone badaniami serologicznymi i testami RNA, lub przebyte w przeszłości leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu C; **9.** Choroba nowotworowa w czasie ostatnich 5 lat, z wyjątkiem skutecznie leczonego raka podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry albo raka szyjki macicy in situ; **10.** Leczenie innym badanym produktem leczniczym lub środkiem biologicznym w ciągu 1 miesiąca lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który okres jest dłuższy) przed rozpoczęciem skriningu; **11.** Ekspozycja na inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) lub jakiekolwiek leki zawierające estrogeny o działaniu ogólnoustrojowym (w czasie 4 tygodni); przewlekłą profilaktykę lanadelumabem (w czasie 10 tygodni); oraz oligonukleotydy, w tym siRNA (w czasie 4 miesięcy po pojedynczej dawce lub 12 miesięcy po wielokrotnie podawanych dawkach); **12.** Jakikolwiek stan, który w opinii badacza mógłby zagrażać bezpieczeństwu pacjenta, uniemożliwić prawidłowe prowadzenie badania, utrudnić przestrzeganie zaleceń lub wpływać na interpretację uzyskanych wyników.

Charakterystyka populacji			
Populacja		**DON Q4W**	**PLC**
Liczba pacjentów		14	6
Wiek [lata], średnia (SD)		37,8 (14,4)	40,0 (13,8)
Pacjenci, %	**12–17 r.ż.,**	bd	bd
	18–39 r.ż.,	bd	bd
	40–64 r.ż.,	bd	bd
	≥65 r.ż.,	bd	bd
Płeć żeńska, %		64%	67%
Rasa lub grupa etniczna, %	**biała**	100%	83%
	czarna	0%	17%
Wskaźnik masy ciała (BMI) [kg/m²], średnia (SD)		29,6 (7,5)	26,2 (3,4)
Typ HAE, %	**I**	93%	83%
	II	bd	bd
Napady HAE w historii choroby, %	**obwodowe**	93%	100%
	brzuszne	100%	100%
	w obrębie krtani	50%	83%
Uprzednie leczenie profilaktyczne HAE, %		bd	bd
Wcześniej stosowana LTP, %	**LAN**	0%	0%
	BER	bd	bd
	C1-INH	50%	
Równoczesna terapia danazolem, %		bd[a]	
Wiek w momencie wystąpienia objawów HAE [lata], średnia (SD)		10,6 (5,6)	16,5 (2,9)
Czas od diagnozy [lata], średnia (SD)		bd	bd
Przypadki HAE w rodzinie, %		bd	bd
Liczba napadów HAE w czasie ostatnich 12 mies.	**średnia (SD)**	23,1 (16,2)	25,3 (22,9)
	mediana (zakres)	bd	bd
Wskaźnik napadów HAE w okresie run-in	**średnia (SD)**	2,70 (bd)	
	mediana (zakres)	bd (1,01–5,60)	

Interwencja	
Układ badania	Porównanie w układzie grup równoległych, 2:1
Schemat leczenia	• **DON**: wszyscy pacjenci otrzymywali donidalorsen w dawce 80 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie (Q4W). • **PLC**: odpowiadające ocenianej interwencji we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie (Q4W). Dostosowanie dawki i/lub schematu leczenia nie było dozwolone.

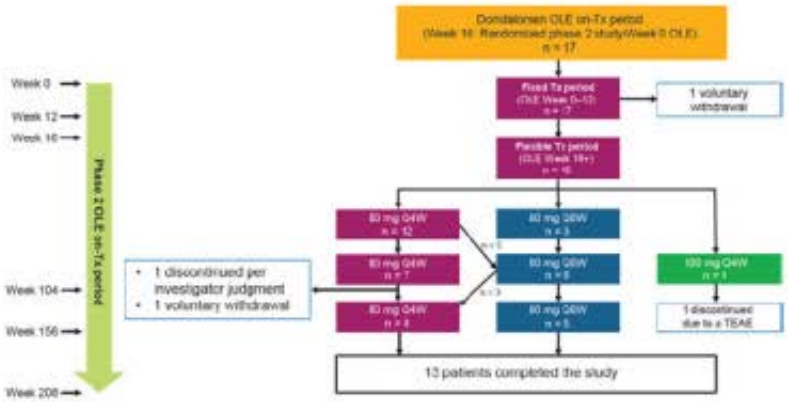
Fijen 2022 (ISIS 721744-CS2)	
	Po zakończeniu okresu leczenia pacjenci mieli możliwość kontynuacji terapii donidaloresnem w ramach otwartego badania przedłużonego OLE. Łącznie 17 z 20 pacjentów (85%) zdecydowało się na kontynuację leczenia donidalorsenem w ramach OLE.
Okres leczenia	12 tygodni
Okres obserwacji	skrinning: ≤8 tygodni (56 dni), okres interwencji: 12 tygodni, okres po zakończeniu leczenia 4–13 tygodni)
Kointerwencje	• pacjenci mieli możliwość kontynuowania długoterminowej profilaktyki za pomocą androgenów, pod warunkiem, że pacjent przyjmował androgeny w stabilnej dawce i nie przewidywano zmian w tym leczeniu w trakcie badania Leczenie doraźne (ratunkowe): w przypadku wystąpienia ataku HAE, wskazane było stosowanie koncentratu inhibitora C1 (osoczopochodnego lub rekombinowanego), antagonistów receptora bradykininy 2 (np. ikatybantu) oraz inhibitorów kallikreiny.
***Cross-over* pacjentów**	NIE
Uwagi	brak
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA
Testowana hipoteza wyjściowa	*superiority*
I° punkt końcowy	**wskaźnik napadów HAE** (średnia liczba potwierdzonych przez badacza napadów HAE na 4 tygodnie w okresie od 1. do 17. tygodnia badania)
Randomizacja	TAK, z wykorzystaniem systemu IRT (ang. *Interactive Response Technology*)
Ukrycie kodu alokacji	TAK
Zaślepienie	TAK, podwójne
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	**DON Q4W** Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0/14 (0%) Zaprzestanie terapii: 1/14 (7%) • wycofanie przez pacjenta zgody – 1/14 (7%). **PLC** Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0/6 (0%) Zaprzestanie terapii: 0/6 (0%)
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę interwencji przydzielonej w ramach badania)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• wystąpienie napadów HAE od 5. do 17. tygodnia leczenia; • wystąpienie napadów HAE o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim; • odpowiedź kliniczna; • liczba napadów HAE na 4 tygodnie, które wymagały zastosowania leczenia doraźnego (/ratunkowego); • zużycie leków stosowanych doraźnie w 9. i 17. tygodniu; • odsetek pacjentów całkowicie wolnych od napadów; • farmakodynamika i farmakokinetyka; • profil bezpieczeństwa; • jakość życia.
Metody oceny stosowane w badaniu	• napady HAE – średnia liczba potwierdzonych przez badacza napadów HAE na 4 tygodnie w okresie od 1. do 17. tygodnia leczenia • drugorzędowe punkty końcowe oceniano głównie w okresie od 5. do 17. tygodnia (stabilizacja efektu terapeutycznego); • odpowiedź kliniczna – odsetek pacjentów z redukcją wskaźnika napadów o co najmniej 50%, 70% lub 90% względem wartości wyjściowej;

Fijen 2022 (ISIS 721744-CS2)	
	• jakość życia – kwestionariusz specyficzny dla obrzęku naczynioruchowego (AE-QoL) od momentu rozpoczęcia badania do 17. tygodnia.
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Holandia, Stany Zjednoczone Ameryki)
Sponsor badania	*Ionis Pharmaceuticals, Inc.*

a) Równocześnie inne leczenie przyjmowało 19/20 (95%) pacjentów, w tym C1-INH oraz ikatybant.

B.4. Przedłużenie badania Fijen 2022 OLE (CS3)

OLE (ISIS 721744-CS3)		
Wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy II, oceniające długoterminowe bezpieczeństwo oraz skuteczność stosowania donidalorsenu w rutynowej profilaktyce nawracających napadów HAE u pacjentów w wieku ≥18 lat Okres interwencji (DON w ustalonej dawce 80 mg Q4W): tygodnie 1–13 Okres z możliwością zmiany dawkowania (DON 80 mg Q4W, DON 80 mg Q8W, DON 100 mg Q4W): tygodnie 17–52 Rozszerzony okres leczenia z utrzymaniem możliwości zmiany dawkowania: tygodnie 52–209 Analiza cząstkowa (IA) po 1 roku Analiza cząstkowa (IA) po 2 latach: 105 tygodni Analiza cząstkowa (IA): 196 tygodni (czerwiec 2024) Analiza po 4 latach: 208 tygodni		
Kryteria włączenia		
1. Wyrażenie pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu; **2.** Wiek ≥18 lat w momencie kwalifikacji; **3.** Ukończenie 17-tygodniowego, randomizowanego badania fazy 2 Fijen 2022 (ISIS 721744-CS2); **4.** Udokumentowane rozpoznanie oraz historia kliniczna zgodna z HAE typu I lub typu II; **5.** Potwierdzony niedobór inhibitora C1 (C1-INH), zdefiniowany jako aktywność funkcjonalna mniejsza niż 40%; **6.** Wykazane zmniejszone stężenie składowej dopełniacza C4.		
Kryteria wykluczenia		
1. Stosowanie rutynowej profilaktyki nawracających napadów HAE, z wyjątkiem przyjmowania androgenów w stabilnej dawce.		
Charakterystyka populacji		
Populacja		**DON**
Liczba pacjentów		17[a]
Wiek [lata], średnia (SD)		38,9 (14,7)
Pacjenci, %	**18–64 r.ż.**	94%
	≥65 r.ż.	6%
Płeć żeńska, %		65%
Rasa lub grupa etniczna, %	**biała**	94%
Wskaźnik masy ciała (BMI) [kg/m^2], średnia (SD)		28,6 (7,2)
Typ HAE, %	**I**	88%
	II	12%
Ataki HAE w obrębie krtani w historii choroby, %		bd
Uprzednie leczenie profilaktyczne HAE, %		bd
Równoczesna terapia danazolem, %		bd
Wiek w momencie wystąpienia objawów HAE [lata], średnia (SD)		bd
Czas od diagnozy [lata], średnia (SD)		bd
Przypadki HAE w rodzinie, %		bd
Wskaźnik napadów HAE w uprzednim roku, średnia (SD)		bd
	średnia (SD)	2,70 (1,48) [95% CI] = [1,94; 3,46]

OLE (ISIS 721744-CS3)		
Wskaźnik napadów HAE w okresie run-in	**mediana (zakres)**	2,29 (1,00–5,60)
Interwencja		
Schemat leczenia w ramach otwartego badania przedłużonego (OLE)	Przez pierwsze 12 tygodni (od 1. do 13. tygodnia): • **DON**: wszyscy pacjenci otrzymywali donidalorsen w dawce 80 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie (Q4W). Począwszy od 17. tygodnia, istniała możliwość zmiany schematu leczenia: • **DON**: kontynuacja leczenia donidalorsenem w dawce 80 mg co 4 tygodnie (Q4W); • **DON**: zmniejszenie częstości podawania do 80 mg co 8 tygodni (Q8W). Ta opcja była dostępna dla pacjentów, którzy przez ≥12 tygodni od momentu wejścia do badania OLE (czyli w okresie dawkowania ustalonego) pozostawali całkowicie wolni od napadów HAE. • **DON**: zwiększenie dawki do 100 mg co 4 tygodnie (Q4W): taki schemat mógł zostać wprowadzony u pacjentów, którzy nie osiągnęli statusu wolnego od napadów przez 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia w ramach OLE. Możliwość powrotu do dawki standardowej: protokół dopuszczał elastyczność w obie strony – pacjenci, u których choroba nie była odpowiednio kontrolowana na dawce podawanej co 8 tygodni lub u których wystąpiły problemy z tolerancją dawki 100 mg, mogli powrócić do standardowego schematu 80 mg co 4 tygodnie. Po zakończeniu podstawowego, 52-tygodniowego okresu leczenia, pacjenci mogli kontynuować terapię przez kolejne 104 do 156 tygodni, zachowując możliwość elastycznego dawkowania. Zakończenie badania: całkowity czas leczenia i obserwacji w badaniu OLE mógł wynosić do około 209 tygodni (4 lata), po czym następował 12-tygodniowy okres obserwacji po leczeniu. Zgodnie z danymi z analizy cząstkowej, 8 z 20 pacjentów przeszło na schemat podawania DON co 8 tygodni, z czego 5 pacjentów pozostało przy tym dawkowaniu przez długi czas (średnio ponad 700 dni), a 3 osoby powróciły do schematu co 4 tygodnie z powodu wystąpienia napadów.	
Okres leczenia	209 tygodni	
Okres obserwacji	około 4 lata (okres leczenia w ustalonej dawce: 12 tygodni, leczenie z możliwością zmiany dawkowania: tygodnie 16–209), okres po zakończonym leczeniu 12 tygodni	
Kointerwencje	• pacjenci mieli możliwość kontynuowania długoterminowej profilaktyki za pomocą androgenów w stabilnej dawce Leczenie doraźne (ratunkowe): w przypadku wystąpienia ataku HAE, wskazane było stosowanie koncentratu inhibitora C1 (osoczopochodnego lub rekombinowanego), antagonistów receptora bradykininy 2 (np. ikatybantu) oraz inhibitorów kallikreiny.	
Uwagi		
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IID	

OLE (ISIS 721744-CS3)	
	OLE
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0/17 (18%) Zaprzestanie terapii: 4/17 (24%) • decyzja badacza – 1/17 (6%); • AE[b] – 1/17 (6%); • wycofanie przez pacjenta zgody – 2/17 (12%).
Metoda analizy wyników	nd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• profil bezpieczeństwa; • wystąpienie napadów HAE; • jakość życia; • farmakodynamika; • immunogenność; • dni wolne od napadów HAE.
Metody oceny stosowane w badaniu	• napady HAE – średnia liczba potwierdzonych przez badacza napadów HAE na 4 tygodnie; • jakość życia – kwestionariusz specyficzny dla obrzęku naczynioruchowego (AE-QoL).
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Holandia, Stany Zjednoczone Ameryki)
Sponsor badania	*Ionis Pharmaceuticals, Inc.*

a) Spośród 17 pacjentów leczonych w ramach OLE (CS3), 12 pacjentów otrzymywało uprzednio DON a 5 pacjentów przyjmowało PLC w ramach badania Fijen 2022 (CS2).
b) U pacjenta występowały przebarwienia w miejscu wstrzyknięcia leku.

Aneks C. Ocena wiarygodności badań

C.1. Badanie OASIS-HAE (CS5)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	OASIS-HAE

Projekt badania

■ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:
Interwencja: DON | Komparator: PLC

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	średnia liczba potwierdzonych przez badacza napadów HAE na 4 tygodnie w okresie od 1. do 25. tygodnia leczenia
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	DON Q4W: LSM [95%CI] = 0,44 [0,27; 0,73] DON Q8W: LSM [95%CI] = 1,02 [0,65; 1,59] PLC: LSM [95%CI] = 2,26 [1,66; 3,09]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

■ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

■ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
■ Protokół badania
■ Plan analizy statystycznej (SAP)
■ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
■ Abstrakty konferencyjne dot. badania
☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
☐ Wniosek do komisji etyki badań
☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
☐ Osobista komunikacja z badaczem
☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona centralnie, z wykorzystaniem systemu IRT, bez stratyfikacji.	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic pomiędzy grupami.	N
Ocena ryzyka błędu		**niskie**
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	NIE, badanie podwójnie zaślepione.	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	nd	nd
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza mITT	PT
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		**niskie**
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia dotyczyło 1% pacjentów. Prawidłowy opis przyczyn utraty z badania.	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	nd	nd
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		**niskie**
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Wystąpienie ataku HAE musiało być potwierdzone przez badacza.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w grupie interwencji i komparatora podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	NIE, badanie podwójnie zaślepione.	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		**niskie**

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?	Analizę danych do oceny I° punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem badania przed udostępnieniem niezaślepionych danych.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkt końcowy został zdefiniowany i był oceniany w określonych punktach czasowych, zgodnie z protokołem badania. Nie stwierdzono niespójności raportowanych wyników.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		**niskie**
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

C.2. Badanie OASIS Plus Switch (CS7)

Tabela 83.
Ocena wiarygodności wg skali NICE

Ocena	OASIS Plus Switch
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	1
2. Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?	1
3. Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1
6. Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny?	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych?	1
Suma punktów (maksymalnie 8 pkt)	**7/8**

C.3. Badanie Fijen 2022 (CS2)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)			
Szczegóły badania			
Referencja	Fijen 2022		
Projekt badania			
■	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych		
☐	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych		
☐	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją		
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:			
Interwencja	DON	Komparator:	PLC

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	średnia liczba potwierdzonych przez badacza napadów HAE na 4 tygodnie w okresie od 1. do 17. tygodnia leczenia
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	DON Q4W: średnia [95%CI] = 0,23 [0,08; 0,39] PLC: średnia [95%CI] = 2,21 [0,58; 3,85] Redukcja częstości napadów o 90% względem placebo 95% CI = [–96; –76], p <0,001

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- ■ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- ☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- ■ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- ■ Protokół badania
- ■ Plan analizy statystycznej (SAP)
- ■ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania
- ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- ☐ Wniosek do komisji etyki badań
- ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Osobista komunikacja z badaczem
- ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona centralnie, z wykorzystaniem systemu IRT, bez stratyfikacji. Ukrycie kodu alokacji.	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic pomiędzy grupami.	N
Ocena ryzyka błędu		**niskie**
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	NIE, badanie podwójnie zaślepione.	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	nd	nd
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	PT

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		**niskie**
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT. Prawidłowy opis przyczyn utraty z badania.	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	nd	nd
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		**niskie**
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Wystąpienie ataku HAE musiało być potwierdzone przez badacza.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w grupie interwencji i komparatora podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Ukrycie kodu alokacji	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		**niskie**
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?	Analizę danych do oceny I° punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem badania przed udostępnieniem niezaślepionych danych.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkt końcowy został zdefiniowany i był oceniany w określonych punktach czasowych, zgodnie z protokołem badania. Nie stwierdzono niespójności raportowanych wyników.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		**niskie**

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: niskie

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

C.4. Przedłużenie badania Fijen 2022 OLE (CS3)

Tabela 84.
Ocena wiarygodności wg skali NICE

Ocena	OLE
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	1
2. Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?	1
3. Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1
6. Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny?	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych?	1
Suma punktów (maksymalnie 8 pkt)	7/8

Aneks D. Wyniki badania Fijen 2022 (CS2) i jego przedłużenia – OLE (CS3)

D.1. Skuteczność

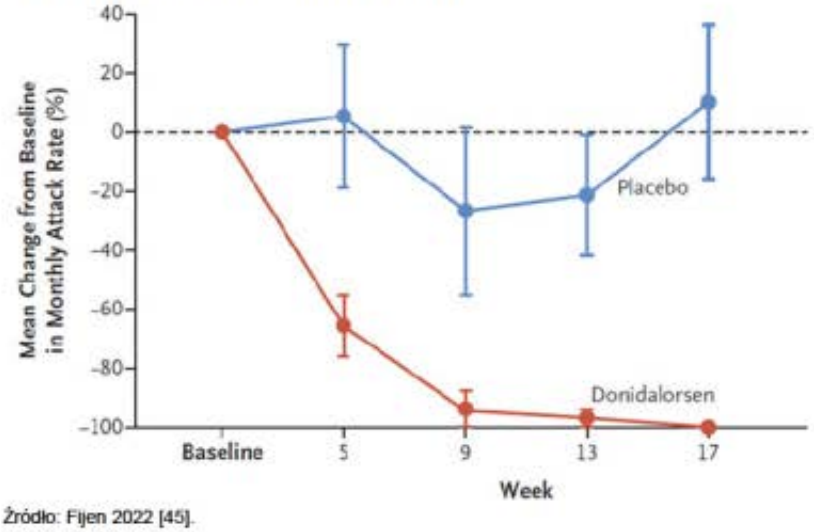
Badanie Fijen 2022

Tabela 85.
Wskaźnik napadów HAE dla porównania DON Q4W vs PLC (Fijen 2022) [26, 45]

Punkt końcowy	DON		PLC		DON vs PLC	
	N	średnia [95% CI]	N	średnia [95% CI]	różnica [95% CI][a]	wartość p
Wskaźnik napadów HAE na 4 tygodnie od 1 tyg. do 17 tyg.	14	0,23 [0,08; 0,39]	6	2,21 [0,58; 3,85]	**−90 [−96; −76]**	**<0,001**
Wskaźnik napadów HAE na 4 tygodnie od 5 tyg. do 17 tyg.	14	0,07 [−0,08; 0,23]	6	2,06 [0,41; 3,72]	**−97 [−100; −69]**	**0,003**
Wskaźnik napadów HAE o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim od 1 tyg. do 17 tyg.	14	0,16 [0,03; 0,30]	6	1,38 [0,08; 2,67]	**−88 [−96; −66]**	bd
Wskaźnik napadów HAE o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim od 5 tyg. do 17 tyg.	14	0,05 [0,01; 0,39]	6	1,20 [0,62; 2,34][b]	**−96 [−100; −65]**	**0,004**
Wskaźnik napadów HAE wymagających leczenia doraźnego od 5 tyg. do 17 tyg.	14	0,06 [0,01; 0,53][b]	6	1,16 [0,51; 2,66][c]	**−95 [−99; −52]**	**0,009**

EMA EPAR: Do 9 tygodnia leczenie doraźne przyjęło 12/14 (86%) pacjentów z grupy DON i 6/6 (100%) pacjentów otrzymujących PLC.
a) W dokumencie EMA EPAR podano wartość 1,25.
b) W dokumencie EMA EPAR podano wartość 0,07.
c) W dokumencie EMA EPAR podano wartość 1,40.

Wykres 47.
Zmiana wskaźnika napadów HAE (Fijen 2022)



Źródło: Fijen 2022 [45].

Tabela 86.
Odpowiedź kliniczna dla porównania DON Q4W vs PLC (Fijen 2022) [45]

Punkt końcowy	DON	PLC	DON vs PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI][a]	RD/NNT/NNH [95% CI][a]
Redukcja wskaźnika napadów ≥50% od 5 tyg. do 17 tyg.	13/13 (100%)	2/6 (33%)	2,70 [0,99; 7,33]	NNT = 2 [1; 5]
Redukcja wskaźnika napadów ≥70% od 5 tyg. do 17 tyg.	12/13 (92%)	1/6 (17%)	5,54 [0,92; 33,37]	NNT = 2 [1; 3]
Redukcja wskaźnika napadów ≥90% od 5 tyg. do 17 tyg.	12/13 (92%)	0/6 (0%)	12,50 [0,86; 181,79]	NNT = 2 [1; 2]
Odsetek pacjentów całkowicie wolnych od napadów od 5 tyg. do 17 tyg.	12/13 (92%)	0/6 (0%)	12,50 [0,86; 181,79]	NNT = 2 [1; 2]
Odsetek pacjentów całkowicie wolnych od napadów od 9 tyg. do 17 tyg.	12/13 (92%)	0/6 (0%)	12,50 [0,86; 181,79]	NNT = 2 [1; 2]
Odsetek pacjentów całkowicie wolnych od napadów od 13 tyg. do 17 tyg.	13/13 (100%)	1/6 (17%)	4,50 [1,09; 18,66]	NNT = 2 [1; 3]

W dokumencie EMA EPAR [26] podano wartość p dla porównania odsetka pacjentów z ≥50%, ≥70% i ≥90%, która wyniosła ≤0,004.
a) Obliczenia własne.

Otwarte badanie przedłużone (OLE)

Tabela 87.
Wskaźnik napadów HAE w długim okresie obserwacji (OLE) [26, 49, 51, 55–57, 59, 62]

Punkt końcowy		okres leczenia DON w ramach OLE		okres baseline z badania Fijen 2022		okres leczenia DON w ramach OLE vs okres baseline	
		N	średnia [95% CI]	N	średnia [95% CI]	różnica [95% CI]	wartość p
Analiza po 208 tygodniach							
Wskaźnik napadów HAE na 4 tygodnie	ogółem	17	0,05 [bd] SD: (0,06)	20	2,70 [1,94; 3,46][b] SD: (1,48)	**–97 [bd]**	bd
	Q4W	bd	0,04 [bd] SD: (0,07)			**–97 [bd]**	bd
	Q8W	8	0,30 [bd] SD: (0,57)			**–83 [bd]**	bd
Trzecia analiza cząstkowa dla punktu odcięcia zbierania danych 26.02.2024							
Wskaźnik napadów HAE na 4 tygodnie	ogółem	17	0,06 [bd] SD: (0,066) SEM: (0,016)	bd	bd	**–96,4 [–99,1; –93,7]**	bd
	Q8W	8	0,30 [bd] SD: (0,571) SEM: (0,202)	bd	bd	**–82,6 [–112,3; –52,9]**	bd
Analiza po 105 tygodniach							
Wskaźnik napadów HAE na 4 tygodnie	ogółem	17	0,06 [0,02; 0,10][a]	20	2,70 [1,94; 3,46][b]	**–96,0 [–99,5; –92,6][c]**	**bd**
	Q8W	8	0,29 [–0,2; 0,8][d]	bd	bd	**–83,0 [–113,8; –52,0][e]**	bd
Wskaźnik napadów HAE o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim		17	0,02 [bd]	20	bd	**–97,1 [–100,7; –93,4][f]**	**bd**

Punkt końcowy		okres leczenia DON w ramach OLE		okres baseline z badania Fijen 2022		okres leczenia DON w ramach OLE vs okres baseline	
		N	średnia [95% CI]	N	średnia [95% CI]	różnica [95% CI]	wartość p
Wskaźnik napadów HAE wymagających leczenia doraźnego		17	0,03 [0,01; 0,06][a]	20	1,64 [0,78; 2,5][b]	–96,0 [bd]	bd
Analiza po 1 roku							
Wskaźnik napadów HAE na 4 tygodnie	ogółem	17	0,08 [bd]	bd	bd	–94,6 [bd]	bd
	Q8W	8	0,28 [–0,23; 0,78][c]	bd	bd	–75,6 [bd]	bd
Wskaźnik napadów HAE o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim		17	0,04 [bd]	bd	bd	bd	bd
Wskaźnik napadów HAE wymagających leczenia doraźnego		17	0,05 [bd]	bd	bd	bd	bd

Analiza po 196 tygodniach wskazywała na zmniejszenie wskaźnika napadów HAE ze średniej (SEM) 2,70 (0,36) – baseline do 0,06 (0,02), zmniejszenie o 96%. Zmniejszenie wskaźnika napadów HAE względem baseline do momentu, w którym dopuszczono możliwość zmiany dawkowania wyniosło 97% w grupie DON Q4W oraz 83% w grupie Q8W [52].
a) Mediana (zakres) = 0,04 (0,00–0,30)
b) Mediana (zakres) = 2,29 (1,00–5,60)
c) Mediana = –99,1
d) Mediana (zakres) = 0,0 (0,0–1,7)
e) Mediana = 100,0
f) Mediana = –100,0
g) Mediana (zakres) = 0,00 (0,00–0,20)
h) Mediana (zakres) = 1,00 (0,00–5,60)
i) Mediana (zakres) = 0,0 (0,0–1,7)

Tabela 88.
Dni wolne od napadów HAE w długim okresie obserwacji (OLE) [50, 59]

Punkt końcowy	DON Q4W
	średnia [95% CI]
Analiza po 208 tygodniach	
Odsetek dni całkowicie wolnych od napadów HAE	99,8 [bd]
Analiza po 105 tygodniach	
Odsetek dni całkowicie wolnych od napadów HAE	99,7 [99,5; 99,9]
Analiza po 1 roku	
Odsetek dni całkowicie wolnych od napadów HAE	99,6 [99,3; 99,9]

Tabela 89.
Odpowiedź kliniczna w długim okresie obserwacji (OLE) [49]

Punkt końcowy	DON Q4W
	% [95% CI]
Analiza po 208 tygodniach	
Odsetek pacjentów całkowicie wolnych od napadów HAE przez ≥1 rok	71%[a]
Analiza po 105 tygodniach	
Odsetek pacjentów całkowicie wolnych od napadów HAE od 5 tyg. do 105 tyg.	99,7% [99,5; 99,9][b]

Punkt końcowy	DON Q4W
	% [95% CI]
Odsetek pacjentów całkowicie wolnych od napadów HAE przez ≥6 mies.	94,1%
Odsetek pacjentów całkowicie wolnych od napadów HAE przez ≥1 rok	70,6%

a) Najdłuższy okres bez napadu HAE – mediana wyniosła 990 dni.
b) Mediana 100%. Najdłuższy okres bez napadu HAE – średnia wyniosła 505 dni.

Tabela 90.
Odpowiedź kliniczna w długim okresie obserwacji (OLE) – zmiana częstości dawkowania [26, 49, 50, 55]

Punkt końcowy	DON Q4W → DON Q8W
	n/N (%)
Analiza po 208 tygodniach	
Odsetek pacjentów całkowicie wolnych od napadów HAE	2/8 (25%)
Analiza po 105 tygodniach	
Odsetek pacjentów całkowicie wolnych od napadów HAE	5/8 (63%)[a]

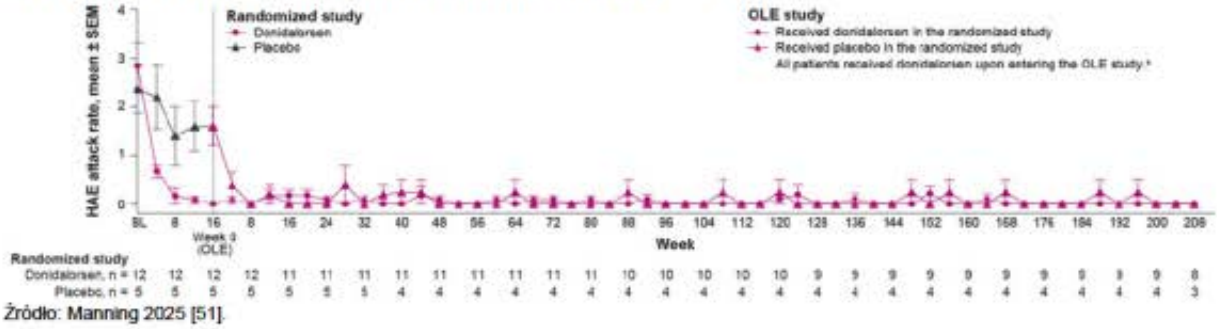
a) Pięciu pacjentów kontynuowało leczenie DON Q8W przez średnio 703 dni (33,99–1285,99) przy zachowaniu dobrej kontroli choroby.

Tabela 91.
Wskaźnik napadów HAE w długim okresie obserwacji (OLE) – zmiana częstości dawkowania [49]

Punkt końcowy	Podanie	okres leczenia DON w ramach OLE		okres baseline		okres leczenia DON w ramach OLE vs okres baseline	
		N	średnia [95% CI]	N	średnia [95% CI]	różnica [95% CI]	wartość p
Analiza po 105 tygodniach							
Wskaźnik napadów HAE na 4 tygodnie	Q4W → Q8W	8	0,29 [−0,21; 0,79]	bd	bd	**–83 [–113,8; –52,0][a]**	bd
	Q4W → Q8W → Q4W	3	bd	bd	bd	bd	bd

a) Mediana = 100%
b) Mediana (zakres) = 0,00 (0,00–1,70)

Wykres 48.
Zmiana wskaźnika napadów HAE w długim, 4-letnim okresie obserwacji (OLE)



Źródło: Manning 2025 [51].

D.2. Jakość życia

Badanie Fijen 2022

Tabela 92.
Jakość życia pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym (AE-QoL) (Fijen 2022) [45]

Punkt końcowy			DON	PLC
			średnia [95% CI]	średnia [95% CI]
AE-QoL	funkcjonowanie	baseline	38,4 [27,65; 49,1]	50,0 [27,85; 72,2]
		17 tyg.	0,00 [NC; NC]	31,25 [8,15; 54,35]
	zmęczenie/nastrój	baseline	32,1 [19,4; 44,85]	46,25 [32,3; 60,2]
		17 tyg.	15,8 [5,3; 26,2]	38,3 [18,8; 57,9]
	lęk/wstyd	baseline	42,6 [26,5; 58,6]	43,1 [19,4; 66,75]
		17 tyg.	16,35 [3,5; 29,2]	36,1 [10,1; 62,15]
	odżywianie	baseline	22,32 [12,54; 32,10]	41,7 [15,5; 67,8]
		17 tyg.	5,8 [–0,1; 11,6]	33,3 [2,7; 64,0]
	ogółem	baseline	36,1 [25,1; 47,2]	45,5 [29,6; 61,4]
		17 tyg.	11,1 [4,8; 17,4]	35,3 [17,8; 52,75]

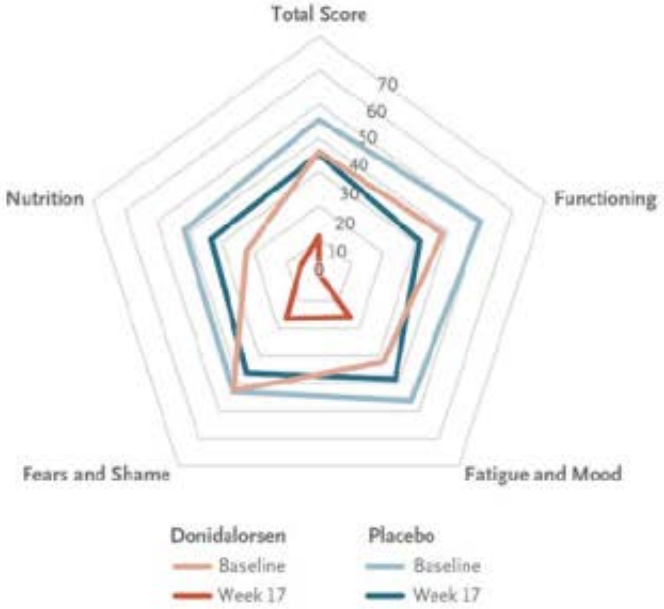
Przedziały ufności (CI, ang. *confidence intervals*) nie zostały dostosowane i wnioskowanie na ich podstawie może być nieodtwarzalne.

Tabela 93.
Jakość życia pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym (AE-QoL) dla porównania DON Q4W vs PLC (Fijen 2022) [45]

Punkt końcowy	DON		PLC		DON vs PLC	
	N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	różnica [95% CI]	wartość p
Zmiana względem baseline łącznego wyniku AE-QoL do 17 tyg.	13	–26,85 [–33,47; –20,22]	6	–6,15 [–16,04; 3,73]	**–20,69 [–32,70; –8,68]**	**0,002**
Zmiana względem baseline wyniku AE-QoL w domenie funkcjonowanie do 17 tyg.	13	–40,37 [–46,47; –34,28]	6	–12,64 [–21,86; –3,42]	**–27,73 [–38,99; –16,48]**	bd
Zmiana względem baseline wyniku AE-QoL w domenie zmęczenie/nastrój do 17 tyg.	13	–19,19 [–28,57; –9,81]	6	–3,09 [–17,31; 11,13]	–16,1 [–33,39; 1,19]	bd
Zmiana względem baseline wyniku AE-QoL w domenie lęk/wstyd do 17 tyg.	13	–26,54 [–38,37; –14,71]	6	–6,59 [–24,18; 11,00]	–19,95 [–41,15; 1,25]	bd
Zmiana względem baseline wyniku AE-QoL w domenie odżywianie do 17 tyg.	13	–20,39 [–30,36; –10,41]	6	–0,87 [–15,91; 14,17]	**–19,52 [–37,99; –1,05]**	bd

Przedziały ufności (CI, ang. *confidence intervals*) nie zostały dostosowane i wnioskowanie na ich podstawie może być nieodtwarzalne.

Wykres 49.
Ocena jakości życia z obrzękiem naczynioruchowym (AE-QoL) (Fijen 2022)



Źródło: Fijen 2022 [45].

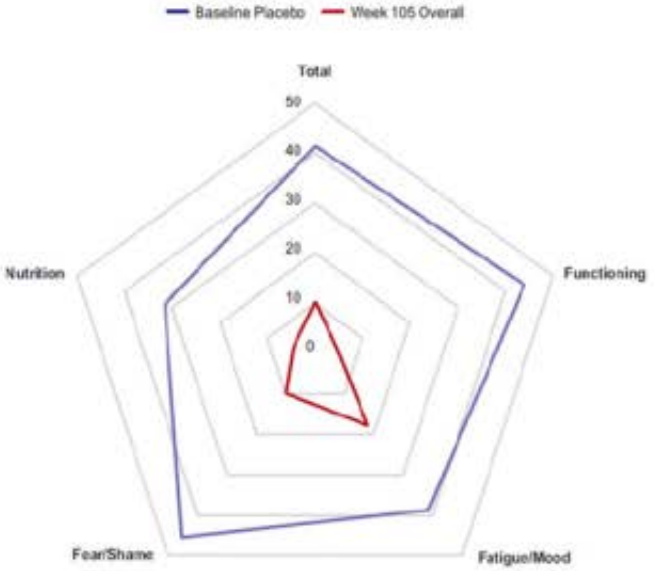
Otwarte badanie przedłużone (OLE)

Tabela 94.
Jakość życia pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym (AE-QoL) w długim okresie obserwacji (OLE) [49, 51–53, 56]

Punkt końcowy			DON Q4W	DON Q8W
			średnia (SEM)	średnia (SEM)
Analiza po 156 tygodniach				
AE-QoL	ogółem	zmiana względem baseline	–21 (8)a	–22 (6)[a]
	funkcjonowanie	zmiana względem baseline	–31 (6)	–38 (10)
	zmęczenie/nastrój	zmiana względem baseline	–12 (11)	–15 (8)
	lęk/wstyd	zmiana względem baseline	–22 (12)	–17 (7)
	odżywianie	zmiana względem baseline	–20 (9)	–21 (8)
Analiza po 105 tygodniach				
AE-QoL	ogółem	zmiana względem baseline	–26,6 (bd)[b,c]	
Analiza po 1 roku				
AE-QoL	ogółem	zmiana względem baseline	–20 (bd)[d]	–26 (bd)[d]

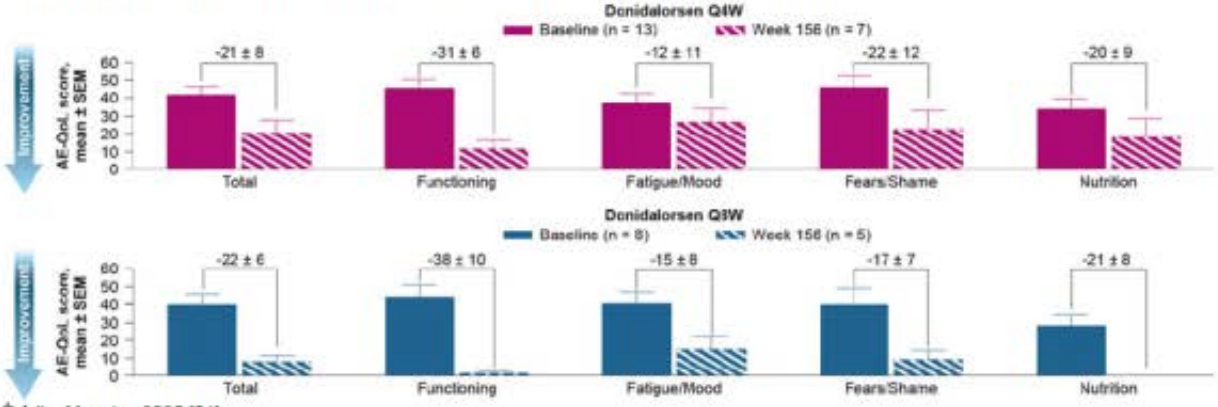
SEM (ang. *standard error of the mean*) – błąd standardowy średniej
a) Istotną klinicznie poprawę obserwowano u 10/12 (83%) pacjentów (w tym DON Q4W: 5/7 (71%) i DON Q8W: 5/5 (100%)), którzy wypełnili kwestionariusz AE-QoL w 156 tygodniu.
b) Istotną klinicznie poprawę obserwowano u 14/14 (100%) pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusz AE-QoL w 105 tygodniu.
c) W grupie DON Q8W poprawa jakości życia mierzona AE-QoL wyniosła 25,0 po 1 roku i 27,4 po 2 roku [55].
d) Poprawa jakości życia mierzona AE-QoL wyniosła 24,7 po 1 roku [57, 59].

Wykres 50.
Ocena jakości życia z obrzękiem naczynioruchowym (AE-QoL) w długim okresie obserwacji (OLE)



Źródło: Petersen 2024 [49].

Wykres 51.
Ocena jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza AE-QoL w 156 tygodniu (OLE)



Źródło: Manning 2025 [51].

D.3. Bezpieczeństwo

Badanie Fijen 2022

Tabela 95.
Zdarzenia niepożądane dla porównania DON Q4W vs PLC (Fijen 2022) [45]

Punkt końcowy	DON	PLC	DON vs PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI][a]	RD/NNT/NNH [95% CI][a]
AE ogółem	10/14 (71%)	5/6 (83%)	0,86 [0,53; 1,40]	-0,12 [-0,50; 0,26]
TRAE	4/14 (29%)	4/6 (67%)	0,43 [0,16; 1,17]	-0,38 [-0,83; 0,06]
SAE	0/14 (0%)	0/6 (0%)	nd	nd
AE prowadzące do zaprzestania leczenia	0/14 (0%)	0/6 (0%)	nd	nd

Punkt końcowy		DON	PLC	DON vs PLC	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI][a]	RD/NNT/NNH [95% CI][a]
Nasilenie AE	łagodne	9/14 (64%)	5/6 (83%)	0,77 [0,45; 1,31]	-0,19 [-0,58; 0,20]
	umiarkowane	1/14 (7%)	0/6 (0%)	1,40 [0,06; 30,23]	0,07 [-0,21; 0,35]
	poważne	0/14 (0%)	0/6 (0%)	nd	nd

a) Obliczenia własne.

Tabela 96.
Poszczególne zdarzenia niepożądane dla porównania DON Q4W vs PLC (Fijen 2022) [45]

Punkt końcowy	DON	PLC	DON vs PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI][a]	RD/NNT/NNH [95% CI][a]
Ból głowy	2/14 (14%)	2/6 (33%)	0,43 [0,08; 2,37]	-0,19 [-0,61; 0,23]
Nudności	1/14 (7%)	1/6 (17%)	0,43 [0,03; 5,78]	-0,10 [-0,42; 0,23]

a) Obliczenia własne.

Otwarte badanie przedłużone (OLE)

Tabela 97.
Zdarzenia niepożądane w długim okresie obserwacji (OLE) [49–51]

Punkt końcowy		DON
		n/N (%)
Analiza po 208 tygodniach		
TEAE		15/17 (88%)
TRAE		7/17 (41%)
SAE		0/17 (0%)
AE prowadzące do zaprzestania leczenia		1/17 (6%)
Nasilenie AE	łagodne	2/17 (12%)
	umiarkowane	10/17 (59%)
	poważne	3/17 (18%)
Analiza po 105 tygodniach		
TEAE		15/17 (88%)[a]
TRAE		7/17 (41%)
SAE		0/17 (0%)
AE prowadzące do zaprzestania leczenia		0/17 (0%)
Nasilenie AE	łagodne	2/17 (12%)
	umiarkowane	10/17 (59%)
	poważne	3/17 (18%)

a) Po 2 latach, 5/8 (63%) pacjentów leczonych DON Q8W doświadczyło TEAE, tylko u 1/8 (13%) pacjenta podejrzewano TRAE (ból brzucha) [55].

Tabela 98.
Poszczególne zdarzenia niepożądane w długim okresie obserwacji (OLE) [49–51]

Punkt końcowy	DON
	n/N (%)
Analiza po 208 tygodniach (TEAE, które wystąpiły u ≥15% pacjentów)	
COVID-19	8/17 (47%)
Grypa	5/17 (29%)
Ból brzucha	4/17 (24%)
Ból głowy	4/17 (24%)
Zakażenie układu moczowego	4/17 (24%)
Ból stawów	3/17 (18%)
Bol pleców	3/17 (18%)
Kaszel	3/17 (18%)
Wirusowe zakażenie przewodu pokarmowego	3/17 (18%)
Przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia[a]	3/17 (18%)
Zapalenie części nosowej gardła	3/17 (18%)
Nudności	3/17 (18%)
Analiza po 105 tygodniach	
COVID-19	8/17 (47%)
Zakażenie układu moczowego	4/17 (24%)
Ból głowy	3/17 (18%)
Kaszel	3/17 (18%)
Przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia	2/17 (12%)
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	2/17 (12%)

a) Z pozostałych najczęstszych TRAE, rumień w miejscu wstrzyknięcia wystąpił u 2/17 (12%) pacjentów, podobnie reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u 2/17 (12%) pacjentów.

Aneks E. Formularze zastosowane w analizie klinicznej

E.1. Formularz oceny wiarygodności badań randomizowanych

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja		
Projekt badania		
☐ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych		
☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych		
☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją		
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	Komparator:	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu		
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku…?		
☐ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)		
☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)		
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem		
☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy		
☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania		
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
☐ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania		
☐ Protokół badania		
☐ Plan analizy statystycznej (SAP)		
☐ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)		
☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)		
☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)		
☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania		
☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)		
☐ Wniosek do komisji etyki badań		
☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)		
☐ Osobista komunikacja z badaczem		
☐ Osobista komunikacja ze sponsorem		
Pytania	**Komentarz**	**Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)**
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Ocena ryzyka błędu	
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	
Ocena ryzyka błędu	
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	
Ocena ryzyka błędu	
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	
Ocena ryzyka błędu	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		
Ocena ryzyka błędu		
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU:		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji.

E.2. Formularz oceny badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE

Pytanie	Punktacja
Czy badanie było wieloośrodkowe?	
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
Czy badanie było prospektywne?	
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny?	
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA	/8

E.3. Formularz oceny wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II

Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? **„Tak" jeśli:** ▫ Populacja ▫ Interwencja ▫ Komparator ▫ Punkty końcowe **Opcjonalnie (rekomendowane)** ▫ Ramy czasowe dla okresu obserwacji (*follow-up*)	▫ Tak ▫ Nie

Pytanie	Odpowiedź
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiekolwiek znaczące odchylenia od protokołu? **„Częściowo tak" jeśli:** W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanym protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy: □ pytanie / pytania badawcze □ strategię wyszukiwania □ kryteria włączenia/wykluczenia □ ocenę ryzyka błędu systematycznego **„Tak" jeśli:** Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak", a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto: □ plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz □ plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności □ uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu	□ Tak □ Częściowo tak □ Nie
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów? **„Tak" jeśli (≥1 z poniższych):** □ *Uzasadnienie* włączenia jedynie badań RCT □ LUB *Uzasadnienie* włączenia jedynie badań NRSI □ LUB *Uzasadnienie* włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI	□ Tak □ Nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury? **„Częściowo tak" jeśli (wszystkie z poniższych):** □ Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) □ Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania □ Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) **„Tak", jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):** □ Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań □ Przeszukano rejestry badań klinicznych □ W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny □ Przeszukano „szarą literaturę" (jeśli zasadne) □ Przeprowadzono przeszukanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu	□ Tak □ Częściowo tak □ Nie
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków? **„Tak" jeśli (JEDNO z poniższych):** □ przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu □ LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków	□ Tak □ Nie
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? **„Tak" jeśli (≥1 z poniższych):** □ przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań □ LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków	□ Tak □ Nie
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń? **„Częściowo tak" jeśli:** □ przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu **„Tak" jeśli dodatkowo:** □ podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu	□ Tak □ Częściowo tak □ Nie
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań? **„Częściowo tak" jeśli (WSZYSTKIE poniższe):** □ opisano populację	□ Tak □ Częściowo tak □ Nie

Pytanie	Odpowiedź
▫ opisano interwencję ▫ opisano komparatory ▫ opisano punkty końcowe ▫ opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie **„Tak", jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):** ▫ szczegółowo opisano populację ▫ szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ▫ szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ▫ opisano warunki/lokalizację danego badania ▫ określono ramy czasowe okresu obserwacji (*follow-up*)	
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? **RCT** **Dla „częściowo tak", RoB powinno być ocenione na podstawie:** ▫ braku ukrycia kodu alokacji oraz ▫ braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) **Dla „tak", RoB powinno być również ocenione na podstawie:** ▫ sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa ▫ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego	▫ Tak ▫ Częściowo tak ▫ Nie ▫ Zawiera jedynie NRSI
NRSI **Dla „częściowo tak", RoB powinno być ocenione na podstawie:** ▫ czynników zakłócających oraz ▫ selektywnego doboru badań **Dla „tak", RoB powinno być również ocenione na podstawie** ▫ metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki oraz ▫ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego	▫ Tak ▫ Częściowo tak ▫ Nie ▫ Zawiera jedynie RCT
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? **„Tak" jeśli:** ▫ W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. *Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zaraportowane, można zaznaczyć „tak".*	▫ Tak ▫ Nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników? **RCT** **„Tak" jeśli:** ▫ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie ▫ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje ▫ ORAZ zbadano przyczyny jakiejkolwiek heterogeniczności	▫ Tak ▫ Nie ▫ Nie przeprowadzono meta-analizy
NRSI **„Tak" jeśli:** ▫ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie ▫ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) ▫ ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnianie kumulacji wyników na podstawie danych surowych ▫ ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie	▫ Tak ▫ Nie ▫ Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników? **„Tak" jeśli:** ▫ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB	▫ Tak ▫ Nie ▫ Nie przeprowadzono meta-analizy

Pytanie	Odpowiedź
▫ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników	
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu? **„Tak" jeśli:** ▫ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB ▫ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu	▫ Tak ▫ Nie
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników? **„Tak" jeśli:** ▫ w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników ▫ LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu	▫ Tak ▫ Nie
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? **„Tak" jeśli:** ▫ przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu	▫ Tak ▫ Nie ▫ Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu? **„Tak" jeśli:** ▫ w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów ▫ LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów	▫ Tak ▫ Nie

NRSI – badania nierandomizowane (ang. *Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (ang. *Randomized Controlled Trials*).