

Analiza Kliniczna

TAKHZYRO (lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków
dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Shire Polska Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 11 marca 2020 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie	9
ANALIZA KLINICZNA	18
1 Cel opracowania.....	19
2 Metodyka	19
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	19
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	20
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	20
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	22
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	23
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	23
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	24
2.2 Ocena bezpieczeństwa	24
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	24
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	24
2.5 Analiza statystyczna.....	25
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	26
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	32
5 Lanadelumab vs placebo – badanie z randomizacją <i>HELP</i>	34
5.1 Opis metodyki włączonych badań	34
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	40
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	40
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	43
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	45
5.4 Wiarygodność zewnętrzna – zgodność z programem lekowym	46
5.5 Skuteczność kliniczna.....	52
5.5.1.1 Średnia liczba ataków HAE.....	53
5.5.1.1.1 Średnia liczba ataków HAE – analizy w podgrupach	55
5.5.1.2 Średnia liczba ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego	57
5.5.1.3 Średnia liczba ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	58

5.5.1.4	Odpowiedź na leczenie	60
5.5.1.5	Liczba pacjentów bez ataków HAE.....	63
5.5.1.6	Średnia liczba dni bez ataków HAE	65
5.5.1.7	Liczba pacjentów z atakami HAE obejmującymi poszczególne obszary ciała.....	66
5.5.1.8	Liczba pacjentów z atakami HAE wg kategorii nasilenia	67
5.5.1.9	Średnia liczba ataków HAE zagrażających życiu (<i>high-morbidity</i>)	70
5.5.1.10	Leczenie ratunkowe stosowane w czasie ataku HAE	71
5.5.1.11	Leczenie wspomagające stosowane w czasie ataku HAE	73
5.5.1.12	Średni czas trwania ataku HAE	74
5.5.1.13	Rutynowe leczenie zapobiegawcze lanadelumabem w profilaktyce przedzabiegowej	76
5.5.1.14	Jakość życia	77
5.5.1.14.1	Zmiana wyniku kwestionariusza AE-QoL.....	77
5.5.1.14.2	Istotna klinicznie poprawa jakości życia (kwestionariusz AE-QoL)	79
5.6	Bezpieczeństwo	81
5.6.1	Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych	81
5.6.2	Poszczególne TEAEs występujące u $\geq 5\%$ pacjentów z łącznej grupy chorych leczonych LANA	82
5.6.3	Poszczególne TEAEs związane z leczeniem	83
5.6.4	Reakcje nadwrażliwości.....	84
5.6.5	Badania laboratoryjne	84
5.6.6	Przeciwciała przeciwko lekowi	85
6	Faza otwarta badania <i>HELP-OLE</i>	87
6.1	Opis metodyki.....	87
6.1.1	Charakterystyka włączonej populacji	89
6.1.1.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	89
6.1.1.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	90
6.1.2	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	91
6.2	Skuteczność kliniczna.....	93
6.2.1	Średnia liczba ataków HAE	93
6.2.2	Liczba dni bez ataków HAE	98
6.2.3	Jakość życia	100
6.2.4	Rutynowe leczenie zapobiegawcze w profilaktyce przedzabiegowej.....	101

6.3	Bezpieczeństwo	101
7	Lanadelumab vs placebo – badanie z randomizacją fazy I <i>DX-2930-02</i>	104
7.1	Opis metodyki włączonych badań	104
7.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	108
7.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	108
7.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	110
7.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	111
7.4	Skuteczność kliniczna.....	113
7.4.1	Średnia liczba ataków HAE	113
7.4.2	Liczba pacjentów bez ataków HAE	114
7.4.3	Liczba ataków HAE obejmujących poszczególne obszary ciała.....	114
7.4.4	Liczba ataków HAE wg kategorii nasilenia	115
7.5	Bezpieczeństwo	117
7.5.1	AEs występujące w trakcie leczenia (TEAEs).....	117
7.5.2	AEs związane ze stosowanym leczeniem (TRAEs)	118
7.5.3	Pozostałe AEs	118
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	119
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	121
10	Badania w toku	123
11	Wyniki	125
12	Dyskusja	134
13	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	138
14	Wnioski końcowe	139
15	Załączniki.....	140
15.1	Okres wprowadzający do badania z randomizacją <i>HELP</i>	140
15.1.1	Liczba pacjentów z atakami HAE wg częstości ataku HAE/miesiąc	140
15.1.2	Liczba pacjentów z atakami HAE obejmującymi poszczególne obszary ciała	141
15.1.3	Średni czas trwania ataku HAE.....	141
15.1.4	Liczba pacjentów z atakami HAE wg czasu trwania.....	142
15.1.5	Średnia częstość ataków	142
15.1.5.1	Średnia częstość ataków – analiza w podgrupie ≥ 12 do < 18 lat	143
15.1.6	Leczenie ratunkowe stosowane w czasie ataku HAE	143

15.1.7	Leczenie wspomagające stosowane w czasie ataku HAE	144
15.2	Okres leczenia po randomizacji	144
15.2.1	Średnia liczba ataków HAE – analizy w podgrupach	144
15.2.1.1	Średnia liczba ataków HAE – analiza z uwzględnieniem regionu geograficznego	147
15.2.1.2	Średnia liczba ataków HAE – analiza TPA	147
15.2.2	Leczenie ratunkowe stosowane w czasie ataku HAE	148
15.3	Całkowita liczba ataków obserwowanych w badaniu HELP	150
15.4	Opis skal wykorzystanych w raporcie	151
15.4.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias	151
15.4.2	Skala Jadad	152
15.4.3	Skala NICE	152
15.4.4	Skala NOS	153
15.4.5	Skala AMSTAR 2	157
15.4.6	EQ-5D-5L (z ang. EuroQoL 5 Dimension 5 Level)	163
15.4.7	AE-QoL (z ang. Angioedema Quality of Life)	164
15.5	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	165
15.6	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	166
15.7	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 168	
15.8	Przeglądy systematyczne włączone do raportu	169
15.9	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	170
15.10	Dodatkowe doniesienia konferencyjne nie uwzględniane w opracowaniu	170
15.11	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	172
15.12	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	173
	Wkład autorów w opracowanie raportu	193
	Spis Tabel	194
	Spis Wykresów	198
	Piśmiennictwo	199

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
bd.	Brak danych
BMI	Wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i>)
C1 INH	Ludzki osoczo pochodny inhibitor C1-esterazy, koncentrat C1-INH
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
e2w	Podawanie co 2 tygodnie (z ang. <i>Every 2 weeks</i>)
e4w	Podawanie co 4 tygodnie (z ang. <i>Every 4 weeks</i>)
EBM	<i>Evidence based medicine</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
HAE	Wrodzony obrzęk naczynioruchowy, obrzęk angioneurotyczny, obrzęk Quinckego (z ang. <i>Hereditary angioedema</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	<i>Health technology assessment</i>
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartyłowy, przedział międzykwartyłowy, rozstęp kwartylny, (z ang. <i>Interquartile Range</i>)
LANA	Lanadelumab
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MZ	Ministerstwo zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NOS	<i>Newcastle-ottawa scale</i>
OLE	Dodatkowa faza otwarta (z ang. <i>Open-Label Extension</i>)
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)

PS	Przegląd systematyczny
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
VAS	Wizualna skala analogowa, służąca do oceny intensywności ataku obrzęku (w odczuciu pacjenta) (z ang. <i>Visual Analog Scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
PBO	Placebo
IWRS	Interaktywny system randomizacji (z ang. <i>Interactive Web-based Randomization System</i>)
GGN	Górna granica normy
STP	Profilaktyka krótkoterminowa (z ang. <i>Short-term prophylaxis</i>)
APTT	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, z ang. <i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>)
EKG	Badanie elektrokardiografu
HIV	Ludzki wirus upośledzenia odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i>)
GEE	o ogólne równanie szacujące (z ang. <i>general estimating equation</i>), metoda estymacji parametrów uogólnionego modelu regresji liniowej
ADA	przeciwciała przeciw lekowi (z ang. <i>anti-drug antibodies</i>)
PK	Farmakokinetyka
PD	Farmakodynamika

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Takhzyro® (lanadelumab) w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (z ang. *hereditary angioedema*, HAE), w ramach programu lekowego. Choroba ta zalicza jest do grona chorób rzadkich.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny lanadelumabu w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów HAE.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P.** z ang. *Population*) – chorzy na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE) typu I lub typu II, w wieku ≥ 12 lat; [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (biorąc pod uwagę, że dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest zaliczany do chorób rzadkich, w przypadku których dane kliniczne są mocno ograniczone, to aby dodatkowo ich nie ograniczać, w ramach przeglądu systematycznego włączano badania oceniające populację ogólnie zdefiniowaną, tj. pacjentów z częstym występowaniem ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego w przeszłości, poszukując następnie wyników w podgrupie chorych zdefiniowanej szczegółowymi kryteriami programu lekowego [REDACTED]);
- **Interwencja (I.** z ang. *Intervention*) - lanadelumab stosowany w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków HAE zgodnie z ChPL; dawka początkowa 300 mg co 2 tygodnie s.c. (e2w) lub co 4 tygodnie s.c. (e4w);
- **Komparatory (C.** z ang. *Comparison*) – brak rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków/placebo;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O.** z ang. *Outcomes*) – przeżycie całkowite; liczba i ciężkość ataków HAE, w tym ataków wymagających leczenia ratunkowego, odpowiedź na leczenie, chorzy bez ataków HAE, dni bez ataków HAE oraz czas do pierwszego ataku, liczba ataków HAE zagrażających życiu

(z ang. *high-morbidity attacks*), jakość życia, bezpieczeństwo,

- Rodzaj włączonych badań (S. z ang *Study design*) – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną.

Wyniki

W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy przeglądy systematyczne (*Hwang 2019, Nicola 2019, Syed 2019*), które potwierdziły czułość strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszej analizie, gdyż nie zidentyfikowano dodatkowych badań spełniających potencjalne kryteria włączenia.

Do raportu włączono 3 publikacje pierwotne:

- *Banerji 2017* – publikacja główna do badania *DX-2930-02*, zawierająca protokół, wyniki skuteczności i bezpieczeństwa,
- *Banerji 2018* – publikacja główna do badania *HELP*, zawierająca protokół, wyniki skuteczności i bezpieczeństwa oraz oceny jakości życia,

- *Riedl 2017* – publikacja zawierająca protokół badania *HELP OLE*.

Dodatkowo włączono abstrakty doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe lub uaktualnione wyniki do badań *HELP* oraz *HELP OLE* (łącznie 25): *Banerji 2018a, Banerji 2019, Banerji 2020, Busse 2019, Busse 2020, Bernstein 2018, Cicardi 2019, Jacobs 2019, Jain 2019, Johnston 2018, Johnston 2018a, Johnston 2019, Lumry 2018, Lumry 2019, Maurer 2018, Maurer 2018a, Maurer 2019, Paes 2020, Riedl 2018, Riedl 2019, Riedl 2019a, Riedl 2020, Staubach 2019, Tachdijan 2018, Zanichelli 2018*. Dla danych z badań *HELP* i *DX-2930-02* nie przeprowadzono metaanalizy wyników z tych prób z uwagi na znaczne różnice w liczebności grup, kryteriach włączenia do badania oraz sposobie oceny ataków HAE.

Lanadelumab vs placebo – badanie z randomizacją *HELP*

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno wiarygodne, pełnotekstowe, międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem *Hereditary Angioedema Long-term Prophylaxis HELP* (NCT02586805) porównujące efektywność kliniczną lanadelumabu [LANA] względem placebo [PBO] w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) typu I lub II.

Po etapie skryningu chorzy uczestniczyli w 4-tygodniowym okresie wprowadzającym (*run-in*), w czasie którego określano wyjściową częstość ataków choroby. Następnie w wyniku randomizacji chorych przydzielano do grup otrzymujących lanadelumab lub placebo w

stosunku 2:1. Pacjenci przydzieleni do ramienia leczenia aktywnego byli rozdzielani w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących lanadelumab w dawce 150 mg co 4 tygodnie, 300 mg co 4 tygodnie lub 300 mg co 2 tygodnie. W niniejszej analizie uwzględniono wyniki wyłącznie dla grup chorych otrzymujących lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie [LANA 300 mg e2w] lub w dawce 300 mg co 4 tygodnie [LANA 300 mg e4w], ponieważ jest to dawkowanie zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Okres leczenia aktywnego po randomizacji trwał 26 tygodni.

łącznie 125 chorych zostało poddanych randomizacji, w tym 27 pacjentów do grupy otrzymującej lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie, 29 pacjentów do grupy otrzymującej lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie i 41 pacjentów do grupy placebo

Włączona do analizy próba charakteryzowała się w wysoką jakością ocenianą zgodnie z punktacją Jadad oraz zgodnie z narzędziem *Cochrane Collaboration*, a większość włączonej populacji spełniała kryteria programu lekowego odnośnie [REDACTED].

Skuteczność kliniczna

Poniżej przedstawiono wyniki dla najdłuższego z okresów obserwacji (od 0 do 182 dnia).

W trakcie okresu obserwacji odnotowano:

- istotne statystycznie zmniejszenie **liczby ataków HAE na miesiąc** – dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: MD = -1,71 (95% CI: -2,09; -1,33), $p < 0,001$ (wskaźnik częstości RR [rate ratio] = 0,13 [95% CI: 0,07; 0,24], $p < 0,001$); dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: MD = -1,44 (95% CI: -1,84; -1,04), $p < 0,001$ (RR = 0,27

[95% CI: 0,18; 0,41], $p < 0,001$). Wyniki te potwierdzają analizy w podgrupach wyróżnionych z uwagi na: stosowanie rutynowego leczenia zapobiegawczego przed włączeniem do badania oraz liczbę ataków HAE odnotowaną w okresie wprowadzającym (*run-in*);

- istotne statystycznie zmniejszenie **liczby ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego** – dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: MD = -1,43 (95% CI: -1,78; -1,07), $p < 0,001$ (wskaźnik częstości RR [rate ratio] = 0,13 [95% CI: 0,07; 0,25], $p < 0,001$); dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: MD = -1,21 (95% CI: -1,58; -0,85), $p < 0,001$ (wskaźnik częstości RR = 0,26 [95% CI: 0,16; 0,41], $p < 0,001$);
- istotne statystycznie zmniejszenie **liczby ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego** – dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: MD = -1,01 (95% CI: -1,32; -0,71), $p < 0,001$ (wskaźnik częstości RR = 0,17 [95% CI: 0,08; 0,33], $p < 0,001$); dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: MD = -0,89 (95% CI: -1,20; -0,58), $p < 0,001$ (wskaźnik częstości RR = 0,27 [95% CI: 0,16; 0,46], $p < 0,001$);
- znamienne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania **odpowiedzi na leczenie**, zdefiniowanej jako zmniejszenie częstości ataków HAE w stosunku do wartości obserwowanej w trakcie okresu wprowadzającego (*run-in*), odpowiednio o:
 - **≥ 50%** – dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: RB = 3,06 (95% CI: 1,96; 4,76), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), $p < 0,0001$; dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: RB = 3,06 (95% CI: 1,97; 4,76), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), $p < 0,0001$

- **≥ 70%** – dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: RB = 9,11 (95% CI: 3,56; 23,33), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), $p < 0,0001$; dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: RB = 7,78 (95% CI: 3,00; 20,17), NNT = 2 (95% CI: 2; 3), $p < 0,0001$
- **≥ 90%** – dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: RB = 13,67 (95% CI: 3,45; 54,20), NNT = 2 (95% CI: 2; 3), $p < 0,0002$; dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: RB = 11,31 (95% CI: 2,81; 45,45), NNT = 2 (95% CI: 2; 4), $p < 0,0006$
- znamienne zwiększenie odsetka **pacjentów bez ataków HAE** w ocenianym okresie – dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: RB = 18,22 (95% CI: 2,51; 132,15), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), $p < 0,0041$; dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: RB = 12,72 (95% CI: 1,70; 95,01), NNT = 4 (95% CI: 3; 10), $p = 0,0132$
- istotnie statystycznie zwiększenie **liczby dni bez ataków HAE** – dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: średnio 27,3 (SD: 1,3) dni/miesiąc bez ataku HAE vs 22,6 (SD: 4,4) dni/miesiąc, MD = 4,7 (95% CI: 3,2; 6,2), $p < 0,001$; dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: 26,9 (SD: 1,3) dni/miesiąc vs 22,6 (SD: 4,4) dni/miesiąc, MD = 4,3 (95% CI: 2,8; 5,8), $p < 0,001$
- istotnie statystycznie zmniejszenie prawdopodobieństwa **wystąpienia ataków HAE** o charakterze:
 - **obrzęku jamy brzusznej** – dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: 33,3% vs 85,4%, RR = 0,39 (95% CI: 0,23; 0,68), NNT = 2 (95% CI: 2; 4), $p < 0,0008$; dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: 58,6% vs 85,4%, RR = 0,69 (95% CI: 0,49; 0,96), NNT = 4 (95% CI: 3; 18), $p = 0,0260$
 - **obrzęku obwodowego** – dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: 33,3% vs 90,2%, RR = 0,37 (95% CI: 0,21; 0,64), NNT = 2 (95% CI: 2; 3), $p < 0,0003$; dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: 41,4% vs 90,2%, RR = 0,46 (95% CI: 0,29; 0,72), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), $p = 0,0006$
- ataki HAE o charakterze **obrzęku krtani** odnotowywano rzadziej w grupach leczonych lanadelumabem jednak różnice względem PBO nie były istotne statystycznie, odpowiednio dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: 11,1% vs 19,5%, RR = 0,57 (95% CI: 0,17; 1,96), $p = 0,3714$ i dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: 3,4% vs 19,5%, RR = 0,18 (0,02; 1,34), $p = 0,0932$.
- istotnie statystycznie zmniejszenie **liczby ataków HAE zagrażających życiu (*high-morbidity*)** (ciężkie, obrzęk krtani, istotne hemodynamicznie, wymagające hospitalizacji) – dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: MD = -0,19 (95% CI: -0,30; -0,07), $p = 0,001$ (wskaźnik częstości RR [*rate ratio*] = 0,15 [95% CI: 0,04; 0,65], $p = 0,01$); dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: MD = -0,19 (95% CI: -0,30; -0,08), $p < 0,001$ (zmiana wskaźnika częstości RR = 0,14 [95% CI: 0,03; 0,58], $p = 0,007$)
- istotnie statystycznie zmniejszenie odsetka chorych wymagających zastosowania jakiegokolwiek rodzaju **leczenia ratunkowego** w czasie ataku HAE – dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: RR = 0,46 (95% CI:

0,30; 0,70), NNT = 2 (95% CI: 2; 3), $p < 0,0003$; dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: RR = 0,57 (95% CI: 0,41; 0,79), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), $p < 0,0008$

- znamienne zmniejszenie odsetka chorych wymagających zastosowania jakiegokolwiek **leczenia wspomagającego** w czasie ataku HAE – dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: RR = 0,12 (95% CI: 0,02; 0,84), NNT = 4 (95% CI: 3; 9), $p = 0,0331$; dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: RR = 0,22 (95% CI: 0,05; 0,89), NNT = 5 (95% CI: 3; 13), $p = 0,0340$
- skrócenie średniego **czasu trwania ataku HAE** – dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: 26,6 (SD: 22,73) godzin vs 33,5 (SD: 23,41) godzin, MD = 6,9 (95% CI: -21,2; 7,4), $p = 0,330$ (różnice nieistotne statystycznie); dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: 26,0 (SD: 21,10) godzin vs 33,5 (SD: 23,41) godzin, MD = -7,4 (95% CI: -19,5; 4,7), $p = 0,222$ (różnice nieistotne statystycznie)
- istotną statystycznie poprawę **jakości życia** ocenianą poprzez zmianę całkowitego wyniku kwestionariusza *Angioedema Quality of Life* (AE-QoL) – dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: MD = -16,57 (95% CI: -28,53; -4,62), $p = 0,003$; dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: MD = -12,66 (95% CI: -24,51; -0,80), $p = 0,03$
- znamienne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania **istotnej klinicznej poprawy jakości życia** tj. poprawy jakości życia rozumianej jako zmniejszenie punktacji o 6 lub więcej w ogólnym wyniku kwestionariusza AE-QoL – dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: OR = 7,20 (95% CI: 2,22; 23,37), $p = 0,001$, NNT = 3 (95% CI: 2; 5); dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: OR = 2,91 (95% CI: 1,05; 8,10), $p = 0,04$, NNT = 4 (95% CI: 3; 44).

Bezpieczeństwo

W porównaniu do placebo LANA 300 mg e2w charakteryzował się:

- istotnie większym ryzykiem występowania jakichkolwiek TEAEs: RR = 1,27 (95% CI: 1,05; 1,54), NNH = 5 (95% CI: 3; 18), $p = 0,0121$; oraz TEAEs związanych z leczeniem: RR = 2,06 (95% CI: 1,26; 3,37), NNH = 3 (95% CI: 2; 8), $p = 0,0039$; istotnie zwiększona częstość występowania TEAEs i TEAEs związanych z leczeniem wynikała z różnic w częstości raportowanego bólu w miejscu podania;
- brakiem znamienych różnic pod względem częstości występowania ciężkich TEAEs oraz takich, które prowadziły do przerwania leczenia;
- brakiem istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych TEAEs;
- znamienne większym ryzykiem występowania bólu w miejscu iniekcji związanego z leczeniem, RR = 1,93 (95% CI: 1,04; 3,60), NNH = 4 (95% CI: 3; 56), $p = 0,0381$;
- brakiem znamienych różnic we wszystkich analizowanych w ramach oceny immunogenności punktach końcowych.

W grupie LANA 300 mg e4w w odniesieniu do placebo zaobserwowano:

- brak istotnych różnic w częstości występowania jakichkolwiek TEAEs, TEAEs związanych z leczeniem, a także ciężkich i takich, które prowadziły do przerwania leczenia;
- brak znamienych różnic w częstości występowania poszczególnych TEAEs oraz poszczególnych TEAEs związanych z leczeniem;

- brak istotnych różnic we wszystkich analizowanych w ramach oceny immunogenności punktach końcowych.

Faza otwarta badania *HELP OLE*

Odnaleziono także informację o prowadzonej fazie wydłużonej badania *HELP*, w której chorzy otrzymywali leczenie bez zaślepienia, *HELP OLE* (NCT02741596), dla której opublikowano protokół badania (publikacja *Riedl 2017*) oraz wstępne wyniki opisane w abstraktach doniesień konferencyjnych.

W ramach badania oceniano długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność stosowania lanadelumabu w dawce 300 mg podawanego co 2 tygodnie. Zakładano włączenie do próby 212 chorych. Okres obserwacji obejmował 364 dni leczenia oraz dodatkowe 4 tygodnie oceny bezpieczeństwa. Najbardziej aktualne wyniki dotyczyły analizy interim przeprowadzonej w okresie od 26 maja 2016 r. do 31 sierpnia 2018 r. i zostały przytoczone poniżej.

Średnia liczba ataków HAE

Zarówno liczba ogólnych ataków HAE, a także liczba ataków wymagających leczenia ratunkowego oraz liczba ataków o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, uległy znacznemu zmniejszeniu podczas terapii lanadelumabem prowadzonej w ramach badania *HELP OLE*. Średnia liczba ataków w okresie leczenia, w grupie *rollover* wyniosła 0,29 (SD: 0,58), co oznaczało 91,6% zmniejszenie wobec wartości wyjściowej. Analogicznie, w grupie *non-rollover* średnia liczba ataków HAE wyniosła 0,23 (SD: 0,55), co stanowiło o 82,0% zmniejszeniu częstości ataków względem wartości wyjściowej. U 99 (93,4%) chorych z grupy *rollover*, oraz u

91 (88,3%) z grupy *non-rollover* odnotowano zmniejszenie częstości ataków o $\geq 70\%$.

Podobnie jak w przypadku całej analizowanej populacji, lanadelumab w dużym stopniu zmniejszał częstość ataków HAE w porównaniu do okresu przed leczeniem w podgrupie chorych w wieku od 12 do < 18 lat, zarówno w grupie *rollover* (zmniejszenie o 88,9% [SD: 11,27]), jak i w grupie *non-rollover* (zmniejszenie o 96,7% [SD: 6,37]). Również w podgrupach chorych wyróżnionych względem wyjściowej liczby ataków efekt lanadelumabu był wyraźny: odnotowano zmniejszenie ich częstości o przynajmniej 90%. Wcześniejsze stosowanie rutynowego leczenia zapobiegawczego nie wpływało widocznie na efektywność lanadelumabu – zmniejszenie częstości występowania ataków w ciągu miesiąca było podobne w grupie otrzymującej taką profilaktykę, oraz w grupie nie otrzymującej profilaktyki: średnio o 77,1% vs 91,4%, mediana zmniejszenia 97,0% vs 98,8%. Autorzy zaznaczyli, że pacjenci otrzymujący inne niż C1-INH rutynowe leczenie zapobiegawcze również doświadczali podobnego co pozostałe podgrupy zmniejszenia częstości ataków HAE podczas terapii lanadelumabem.

Chorzy pozostający wolni od ataków HAE

Ogółem, 39 (36,8%) chorych z grupy *rollover* oraz 45 (43,7%) z grupy *non-rollover* pozostawało wolnych od ataku choroby przez średnio 19 miesięcy okresu leczenia i $\geq 50\%$ chorych w obu grupach pozostawało wolnych od ataku choroby przez 3 miesiące po otrzymaniu pierwszej dawki leku. Ponad połowa (57,9% chorych: 50,9% w grupie *rollover* oraz 65,0% w grupie *non-rollover*) pacjentów pozostawała wolna od ataków choroby przez okres powyżej 12 miesięcy, natomiast 78,0% (76,4% w grupie *rollover* oraz 79,6% w grupie *non-rollover*) chorych pozostawało wolnych od ataków choroby

przez ≥ 6 miesięcy. Ogółem, średnia liczba dni z atakami w miesiącu wynosiła 27,3, natomiast średnia liczba bez ataków HAE w całym okresie obserwacji wyniosła 291,3.

Ocena jakości życia

Wyjściowe wyniki oceny jakości życia były nieco wyższe w każdej z rozpatrywanych domen kwestionariusza AEQoL w grupie *non-rollover*, co świadczyło o gorszej wyjściowo jakości życia w tej podgrupie niż wśród chorych *rollover* (przechodzących do fazy *OLE* z podstawowej fazy badania *HELP*). W obu grupach odnotowano poprawę jakości życia, zarówno w kategorii ogólnej, jak i w poszczególnych ocenianych domenach, przy czym efekt poprawy jakości życia był wyraźnie wyższy w grupie *non-rollover*: -9 (SD: 17) vs -23 (SD: 18) dla wyniku ogólnego (*rollover* vs *non-rollover*), oraz -10 (SD: 23) vs -27 (SD: 25) dla oceny funkcjonowania, -7 (SD: 21) vs -17 (SD: 20) dla oceny zmęczenia/nastroju, -11 (SD: 20) vs -27 (SD: 23) dla oceny strachu/wstydu oraz -7 (SD: 27) vs -17 (SD: 23) dla oceny odżywienia.

Ocena bezpieczeństwa

W momencie odcięcia danych dla analizy *interim* badania *HELP OLE*, 212 chorych (109 w grupie *rollover* oraz 103 w grupie *non-rollover*) otrzymało lanadelumab i 186 (87,7%) pozostało w badaniu. Ogółem, 193 (91%) chorych otrzymywało leczenie przez przynajmniej 12 miesięcy, oraz 27 (12,7%) otrzymywało lek przez przynajmniej 24 miesiące. W większości przypadków (około 95%), obserwowane zdarzenia niepożądane miały łagodny/umiarkowany charakter. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanych związanych z leczeniem był ból w miejscu iniekcji, obserwowany u 33,9% chorych z grupy *rollover*, oraz u 42,7% chorych z grupy *non-*

rollover (większość stanowiły przypadki łagodnego bólu). Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania ogółem raportowano u 8 (3,8%) pacjentów – żadne z nich nie były ciężkie (*serious*). Z kolei ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) odnotowano u 9,2% chorych z grupy *rollover*, oraz u 5,8% z grupy *non-rollover*. Sześciu pacjentów (2,8%) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, z czego jedno z tych zdarzeń zostało uznane za związane z leczeniem (pokrzywka w miejscu iniekcji). Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, ani zgonów. Przeciwciała skierowane przeciwko lanadelumabowi stwierdzono u 21 (9,9%) chorych, w tym u 6 (2,8%) stwierdzono neutralizujący poziom przeciwciał, ale bez widocznego wpływu na skuteczność prowadzonego leczenia.

Dodatkowo w doniesieniu *Busse 2020* zaznaczono, że spośród 21/212 (9,9%) chorych w wieku od 12 do < 18 lat, u 11 odnotowano 117 zdarzeń niepożądanych związanych z lanadelumabem – żadne z nich nie było ciężkie lub w poważnym stopniu nasilenia.

Lanadelumab vs placebo – badanie RCT I fazy *DX-2930-02*

Badanie kliniczne fazy Ib z randomizacją i podwójnym zaślepieniem *DX-2930-02* (NCT02093923) oceniało lanadelumab [LANA] względem placebo [PBO] u dorosłych chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE) typu I lub II, u których wystąpiły ≥ 2 ataki HAE w ostatnim roku, w tym ≥ 1 w okresie ostatnich 6 miesięcy (*Banerji 2017*). Próbę tą przeprowadzono metodą wielokrotnej dawki rosnącej (z ang. *Multiple Ascending Dose*). Chorzy byli przydzielani w stosunku 2:1 do grup (kohort) otrzymujących lanadelumab w dawce 30 mg,

100 mg, 300 mg i 400 mg lub placebo. Każdy pacjent otrzymywał dwa podania leku lub placebo w odstępie 14 dni (e2w). W niniejszej analizie uwzględniono wyniki dla zalecanego dawkowania 300 mg co 2 tygodnie (w tej grupy włączono 5 chorych, natomiast 11 otrzymało placebo).

Skuteczność kliniczna

W grupie LANA wyjściowa częstość ataków HAE w okresie 3 miesięcy przed przyjęciem pierwszej dawki leku wyniosła 0,33 ataku/tydzień i uległa zmniejszeniu do wartości 0 ataków/tydzień, natomiast w PBO utrzymywała się na podobnym poziomie, odpowiednio 0,39 ataku/tydzień i następnie 0,37 ataków/tydzień. Różnice pomiędzy interwencjami były istotne statystycznie: MD = 100%, $p < 0,001$.

W okresie pomiędzy 8 a 50 dniem badania wszyscy pacjenci z grupy LANA 300 mg e2w byli wolni od ataków HAE, podczas gdy wśród chorych z grupy PBO tacy pacjenci stanowili jedynie 27% (w grupie tej odnotowano łącznie 24 ataki HAE: 13 obejmowało jamę brzuszną, 10 było obwodowe, a 1 obejmował krtań). Prawdopodobieństwo braku ataku nie osiągnęło znamienych różnic: RB = 0,34 (95% CI: 0,02; 5,49), $p = 0,4494$. W grupie PBO odnotowano 8 ataków o nasileniu łagodnym, 6 ataków o nasileniu umiarkowanym, 10 ataków o nasileniu ciężkim oraz 22 ataki wymagające leczenia.

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa trwała od momentu włączenia chorych do badania aż do zakończenia okresu 120 dni (± 3 dni) od podania drugiej dawki leczenia. Populację bezpieczeństwa stanowili wszyscy pacjenci poddani randomizacji,

którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przypisanego leczenia.

W grupie LANA 300 mg e2w u liczbowo niższego odsetka w porównaniu do grupy PBO odnotowano AEs występujące podczas leczenia (TEAEs), ataki HAE, ból w miejscu wstrzyknięcia i ból głowy; odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były znamienne. Wśród pacjentów z ramienia LANA 300 mg e2w nie odnotowano jakichkolwiek AEs związanych z leczeniem (TRAEs), podczas gdy w grupie PBO zdarzenia takie wystąpiły u 38% pacjentów. W grupie PBO raportowano występowanie bólu w miejscu wstrzyknięcia (23% pacjentów), bólu głowy (15% chorych) oraz zaczerwienienia w miejscu podania (15% pacjentów). W grupach LANA 300 mg e2w i PBO nie odnotowano żadnego poważnego (*severe*) zdarzenia niepożądanego, zgonu oraz przerwania udziału w badaniu wynikającego z AEs, jak również przypadków wytworzenia przeciwciał przeciwko stosowanemu leczeniu. U jednego chorego z grupy PBO wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane (*serious*) – zapalenie płuc w 87 dniu badania.

Wnioski

Takhzyro® (lanadelumab) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym podawanym podskórnie w odstępach dwutygodniowych, hamującym aktywność proteolityczną czynnej kalikreiny osoczowej. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu o wysokiej jakości wykazano istotnie wyższą skuteczność kliniczną lanadelumabu w porównaniu do placebo w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, w tym napadów ciężkich, wymagających leczenia ratunkowego, zagrażających życiu oraz poprawę jakości życia, przy

akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. W polskich warunkach lanadelumab jest pierwszą opcją terapeutyczną odpowiadającą na niezaspokojone potrzeby kliniczne pacjentów z częstym występowaniem ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego, w tym zagrażających życiu, pozwalającym uzyskać kontrolę objawów choroby oraz istotną poprawę jakości życia.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Takhzyro® (lanadelumab) w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (z ang. *hereditary angioedema*, HAE), w ramach programu lekowego. Choroba ta zalicza jest do grona chorób rzadkich (*Orphanet 2019*).

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov*; *EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 04.03.2020 r.):

- *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Annual Meeting – World Allergy Organization International Scientific Congress (AAAAI/WAO Joint Congress)* – lata 2016-2019;
- *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Annual Meeting (AAAAI)* – rok 2020
- *American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI)*: lata 2017-2019
- *Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI Congress)* – lata 2016-2019;
- *World Allergy Congress (WAC)* – rok 2016;
- *Eastern Allergy Conference (EAC)* – lata 2016-2019;
- *Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology (CSACI) annual meeting* – rok 2018;
- *HAEI (HAE international) 11th C1-inhibitor Deficiency & Angioedema Workshop* – rok 2019;

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskrytory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii

wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

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

Nr	Kwerendy
1	lanadelumab[all]
2	takhzyro[all]
3	dx-2930[all]
4	#1 OR #2 OR #3

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

Nr	Kwerendy
1	('lanadelumab'/exp OR lanadelumab) AND [embase]/lim
2	takhzyro AND [embase]/lim
3	'dx 2930' AND [embase]/lim
4	#1 OR #2 OR #3

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	lanadelumab
2	takhzyro
3	dx 2930
4	#1 OR #2 OR #3

Wyszukiwanie przeprowadzono do 3 marca 2020 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Takhzyro 2020*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> chorzy na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE) typu I lub typu II, w wieku ≥ 12 lat; z częstym występowaniem ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego w przeszłości, [REDACTED] (biorąc pod uwagę, że dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest zaliczany do chorób rzadkich, w przypadku których dane kliniczne są mocno ograniczone, to aby dodatkowo ich nie ograniczać, w ramach przeglądu systematycznego włączano badania oceniające populację ogólnie zdefiniowaną, tj. pacjentów z częstym występowaniem ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego w przeszłości, poszukując następnie wyników w podgrupie chorych zdefiniowanej szczegółowymi kryteriami programu lekowego odnośnie [REDACTED]) 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z innymi typami obrzęku naczynioruchowego pacjenci z innych grup wiekowych (< 12 lat)
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> lanadelumab stosowany w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków HAE zgodnie z ChPL; dawka początkowa 300 mg co 2 tygodnie s.c. (e2w) lub co 4 tygodnie s.c. (e4w) 	<ul style="list-style-type: none"> lanadelumab w przerywaniu napadu HAE (leczenie doraźne) lanadelumab w nieprawidłowym dawkowaniu (niezgodnym z ChPL)
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> brak rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków/placebo 	<ul style="list-style-type: none"> inne niż uwzględnione komparatory
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite; liczba i ciężkość ataków HAE, w tym ataków wymagających leczenia ratunkowego; odpowiedź na leczenie; chorzy bez ataków HAE; dni bez ataków HAE oraz czas do pierwszego ataku; liczba ataków HAE zagrażających życiu (z ang. <i>high-morbidity attacks</i>); jakość życia; bezpieczeństwo. 	<ul style="list-style-type: none"> farmakokinetyka i farmakodynamika

TAKHZYRO
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych 	<ul style="list-style-type: none"> • badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, opisy przypadków
	<ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne oceniające lanadelumab 	<ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne nie będące przeglądami systematycznymi • przeglądy systematyczne oceniające inne leki

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania i objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa lanadelumabu, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*). Nie stosowano ograniczenia czasowego.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

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

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (M.H., Ł.K.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono

ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias*, według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (Higgins 2017). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane’a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2017). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2017).

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

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Przeprowadzono wyszukiwanie opracowań wtórnych oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo lanadelumabu w populacji chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE, ang. *hereditary angioedema*). W ramach przeprowadzonego wyszukiwania (4 marca 2020 r.) zidentyfikowano 58 rekordów stanowiących opracowania wtórne. Do dalszej analizy włączono 8 opracowań wtórnych. Wśród nich poszukiwano przeglądów systematycznych ukierunkowanych na ocenę lanadelumabu. Ostatecznie do opisu włączono trzy przeglądy bez metaanalizy, spełniające przyjęte kryteria włączenia:

- *Hwang 2019* – ocena farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lanadelumabu wśród pacjentów z rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego,
- *Nicola 2019* – porównanie produktów leczniczych (w tym lanadelumabu), zatwierdzonych oraz testowanych w leczeniu HAE,
- *Syed 2019* – charakterystyka oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu wśród pacjentów z HAE.

Powyższe badania wtórne potwierdziły czułość strategii wyszukiwania w niniejszym opracowaniu. Wszystkie trzy odnalezione opracowania były przeglądami systematycznymi badań klinicznych, mającymi na celu ocenę skuteczności leczenia lanadelumabem pacjentów z rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

W ramach przeglądu *Hwang 2019* zidentyfikowano ogółem 3 opublikowane badania: badanie fazy Ia prowadzone wśród zdrowych ochotników (nieuwzględniane w niniejszej analizie), oraz 2 próby zidentyfikowane i włączone również do niniejszego przeglądu: badanie fazy Ib *DX-2930-02 (Banerji 2017)* i próba *HELP (Banerji 2018)*. Autorzy przeglądu zidentyfikowali również fazę *open-label extension (OLE)* badania *HELP*, oznaczoną numerem NCT02741596, która również została zidentyfikowana w ramach niniejszego opracowania.

W przypadku publikacji *Nicola 2019* cel był bardziej ogólny – zawarto w niej skrócony opis i krótką ocenę efektywności leków stosowanych aktualnie w terapiach wśród pacjentów z HAE, w tym również lanadelumabu. Nie przedstawiono szczegółowych wyników, ale wspomniano o badaniu *HELP* jako próbie III fazy oceniającej lanadelumab, w którym wykazano istotną skuteczność lanadelumabu względem placebo.

W przeglądzie *Syed 2019* skupiono się na analizie odnalezionego badania *HELP (Banerji 2018)* oraz dodatkowej fazy otwartej (OLE) tejże próby. Wspomniano również o zidentyfikowanym badaniu fazy Ia oraz fazy Ib – tych samych próbach, które zostały uwzględnione przez autorów publikacji *Hwang 2019*.

Na podstawie włączonych opracowań stwierdzono, że stosowanie lanadelumabu w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego odpowiada za zmniejszenie ryzyka wystąpienia ataku HAE, szczególnie wśród pacjentów, u których stosowano dawkowanie w postaci 300 mg podawanych co 2 tygodnie (LANA 300 mg e2w). Wynioskowano także, że terapia lanadelumabem w dawkach 300 mg co 2 tygodnie oraz 300 mg co 4 tygodnie istotnie wydłuża czas bez ataku HAE. Dodatkowo, leczenie lanadelumabem istotnie podnosi jakość życia chorych. Według autorów badania *HELP*, włączonego do ocenianych przeglądów, ciągłe stosowanie lanadelumabu w ocenianej populacji chorych, oprócz zmniejszenia częstości ataków choroby, doprowadza do złagodzenia ich ciężkości oraz redukcji potrzeby stosowania leczenia ratunkowego. Wśród najczęściej spotykanych zdarzeń niepożądanych wynikających z zastosowanej terapii lanadelumabem (TEAEs, z ang. *treatment emergent adverse events*) odnotowuje się występowanie bólu w miejscu wstrzyknięcia, bólu głowy i rumienia w miejscu wstrzyknięcia, natomiast jako najczęściej odnotowywane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowuje się ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia oraz zasinienie w miejscu wstrzyknięcia (informacje z badania *HELP*).

Włączone do niniejszego raportu przeglądy nie zawierały metaanaliz, przedstawiały wyłącznie zestawienie wyników. Wobec powyższego, w ocenie jakości każdego z badań zawarto:

- uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu badawczym i kryteriach włączenia;
- stwierdzenie przez autorów przeglądu, że metody jego przeprowadzenia zostały ustalone *a priori* w protokole oraz że wszelkie jego modyfikacje zostały uzasadnione;
- zastosowanie wyczerpującej strategii wyszukiwania;
- wykonanie selekcji badań przez minimum dwóch analityków;
- dostarczenie listy publikacji analizowanych w pełnym tekście, ale wyłączonych z przeglądu oraz uzasadnienie ich wykluczenia.

Jakość wszystkich trzech włączonych w niniejszym raporcie przeglądów bez metaanalizy uznano za krytycznie niską.

W tabeli poniżej przedstawiono ocenę jakości przeglądu bez metaanalizy:

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądu bez metaanalizy.

Oceniana krytyczna domena	Pyt. 1	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Ocena końcowa
<i>Hwang 2019</i>	–	–	–	–	–	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ
<i>Nicola 2019</i>	–	–	–	+	–	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ
<i>Syed 2019</i>	–	–	–	–	–	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

Włączone do niniejszej analizy przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej w dokumencie strategii wyszukiwania – nie uwzględniono żadnych badań, które nie spełniałyby kryteriów włączenia do niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone.

Szczegółową charakterystykę oraz główne wyniki włączonych opracowań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka badania wtórnego włączonego do oceny efektywności klinicznej lanadelumabu.

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Hwang 2019 ocena farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu <u>Źródło finansowania:</u> brak <u>Konflikt interesów:</u> Craig T.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Przegląd systematyczny:</u> przeglądano bazę danych <i>PubMed</i>. Wykluczano badania w innym języku niż angielski. ▪ <u>Interwencja:</u> lanadelumab ▪ <u>Populacja:</u> chorzy z HAE ▪ <u>Rodzaj badania:</u> badania wszystkich faz 	<p>W przeglądzie zidentyfikowano 3 opublikowane badania kliniczne: badanie fazy Ia prowadzone na zdrowych ochotnikach (<i>Chyung 2014</i>), badanie fazy Ib (<i>Banerji 2017</i>) oraz badanie RCT III fazy <i>HELP</i> (<i>Banerji 2018</i>); dodatkowo zidentyfikowano aktualnie trwającą fazę otwartą badania <i>HELP</i> (NCT02741596)</p>	<p>LANA 300 mg e2w vs LANA 300 mg e4w vs PBO (w okresie 0-182 dni badania)</p> <p>Analiza skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ średnia liczba ataków/4 tyg.: 0,26 (95% CI: 0,14; 0,46) vs 0,53 (95% CI: 0,36; 0,77) vs 1,97 (95% CI: 1,64; 2,36) (<i>HELP</i>) ▪ średnia liczba ataków wymagających leczenia: 0,21 (95% CI: 0,11; 0,40) vs 0,42 (95% CI: 0,28; 0,65) vs 1,64 (95% CI: 1,34; 2,00) (<i>HELP</i>) ▪ średnia liczba ataków o nasileniu średnim do ciężkiego: 0,20 (95% CI: 0,11; 0,39) vs 0,32 (95% CI: 0,20; 0,53) vs 1,22 (95% CI: 0,97; 1,52) (<i>Banerji 2017</i>) <p>Analiza bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ TEAEs; LANA: <ul style="list-style-type: none"> – ból w miejscu wstrzyknięcia: 42,9% – zakażenie wirusowe górnych dróg oddechowych: 23,8% – ból głowy: 20,2% – rumień w miejscu wstrzyknięcia: 9,5% – siniak w miejscu wstrzyknięcia: 7,1% – zawroty głowy: 6,0% (<i>Banerji 2017</i>) 	<p>Ciągła terapia lanadelumabem zmniejsza ryzyko ataku HAE. Szczególnie dawkowanie 300 mg co 2 tygodnie zmniejsza częstość ataków, obniża ich ciężkość oraz redukuje potrzebę leczenia ostrych ataków .</p> <p>Wśród najczęściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych wynikających z terapii lanadelumabem odnotowuje się ból w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy i rumień w miejscu wstrzyknięcia.</p>

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Nicola 2019</p> <p>porównanie produktów leczniczych zatwierdzonych oraz testowanych w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Przegląd systematyczny:</u> przeglądano bazę PubMed od stycznia 2005 roku do sierpnia 2019 roku, dodatkowo przeszukiwano bazę danych clinicaltrials.gov, a także materiały EMA oraz FDA dotyczące rekomendacji odnośnie leków stosowanych w leczeniu HAE ▪ <u>Interwencja:</u> interwencje stosowane w leczeniu HAE, zarówno zatwierdzone, jak i te nad którymi trwają obecnie badania ▪ <u>Populacja:</u> chorzy z HAE <p><u>Rodzaj badania:</u> badania kliniczne I, II oraz III fazy</p>	<p>W przeglądzie zidentyfikowano badania kliniczne oraz badania w toku dotyczące ocenianych interwencji; w przypadku lanadelumabu wymieniono <i>HELP (Banerji 2018)</i></p>	<p>Nie przedstawiono szczegółowych danych dla punktów końcowych badania <i>HELP</i>. Zaznaczono jedynie, że lanadelumab wykazał się statystycznie istotnie większą skutecznością we wszystkich ocenianych punktach końcowych ($p < 0,001$)</p>	<p>Leczenie lanadelumabem istotnie poprawia stan zdrowia pacjentów.</p>
<p>Syed 2019</p> <p>charakterystyka oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Adis International Ltd/Springer Nature; brak istotnych konfliktów</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Przegląd systematyczny:</u> przeglądano EMBASE, MEDLINE, PubMed, do 30 września 2019 roku. Dodatkowo przejrano rejestry badań w toku oraz strony internetowe dotyczące poszukiwanej interwencji. Wykluczano badania w innym języku niż angielski. ▪ <u>Interwencja:</u> lanadelumab ▪ <u>Populacja:</u> chorzy z HAE ▪ <u>Rodzaj badania:</u> nie sprecyzowano, ale zaznaczono że w początkowym skryningu publikacji wykluczano między innymi ba- 	<p>W przeglądzie przytaczano te same badania, które zidentyfikowano w publikacji <i>Hwang 2019</i> – dokładnie opisano jedynie badanie <i>HELP</i></p>	<p>LANA 300 mg e2w vs LANA 300 mg e4w vs PBO (w okresie 26 tygodni badania)</p> <p><u>Analiza skuteczności:</u></p> <p>Prezentowano wyniki dla średniej liczby ataków opisane już w artykule <i>Hwang 2019</i>, dodatkowo przedstawiono (LANA 300 mg e2w vs LANA 300 mg e4w vs PBO):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ odsetek chorych bez ataków HAE: 44,4% vs 31,0% vs 2,4% ($p < 0,001$ oraz $p \leq 0,05$ vs PBO) ▪ dni bez ataków HAE: 27,3 vs 26,9 vs 22,6 dni/miesiąc, $p < 0,001$ (vs PBO) ▪ liczba ataków HAE zagrażających życiu/miesiąc: 0,03 vs 0,03 vs 0,22 (RR = 0,15, $p = 0,01$ oraz RR = 0,14, $p = 0,007$, obie dawki vs PBO) ▪ odsetek chorych z minimalnym istotnym klinicznie 	<p>Terapia lanadelumabem w dawkach 300 mg co 2 tygodnie oraz 300 mg co 4 tygodnie istotnie wydłuża czas bez ataku HAE. Dodatkowo, leczenie lanadelumabem istotnie podnosi jakość życia chorych.</p> <p>Wśród najczęściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem odnotowuje się ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia oraz zasinienie w miejscu wstrzyknięcia.</p>

TAKHZYRO
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p>badania bez randomizacji, badania przedkliniczne, notki prasowe, opracowania wtórne, opisy przypadków, natomiast podczas tworzenia przeglądu – opracowania wtórne, duplikaty, badania z małą liczbą pacjentów, badanie bez randomizacji/próby I/II fazy</p>		<p>wzrostem jakości życia (300 mg e2w vs PBO): 80,8% vs 36,8%, OR = 7,2, p = 0,001</p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ AEs związane z leczeniem (LANA vs PBO): <ul style="list-style-type: none"> – ogółem: 59,5% vs 34,1% – ból w miejscu wstrzyknięcia: 41,7% vs 26,8% – rumień w miejscu wstrzyknięcia: 9,5% vs 2,4% – zasinienie w miejscu wstrzyknięcia: 6,0% vs 0,0% 	
TEAEs	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (z ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>).			

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 3 marca 2020 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 232 rekordy: 30 w Pubmed, 154 w Embase i 48 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 62 duplikaty.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 170 pozycji, spośród których 167 wykluczono na tym etapie – 11 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 84 było doniesieniami konferencyjnymi, a 58 prezentowało opracowania wtórne lub pogładowe. W 13 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, natomiast w 1 nieprawidłową populację.

Do analizy pełnotekstowej zakwalifikowano 3 publikacje, spośród których wszystkie spełniały kryteria selekcji przyjęte w raporcie. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Do raportu włączono 3 publikacje zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego wyszukiwania:

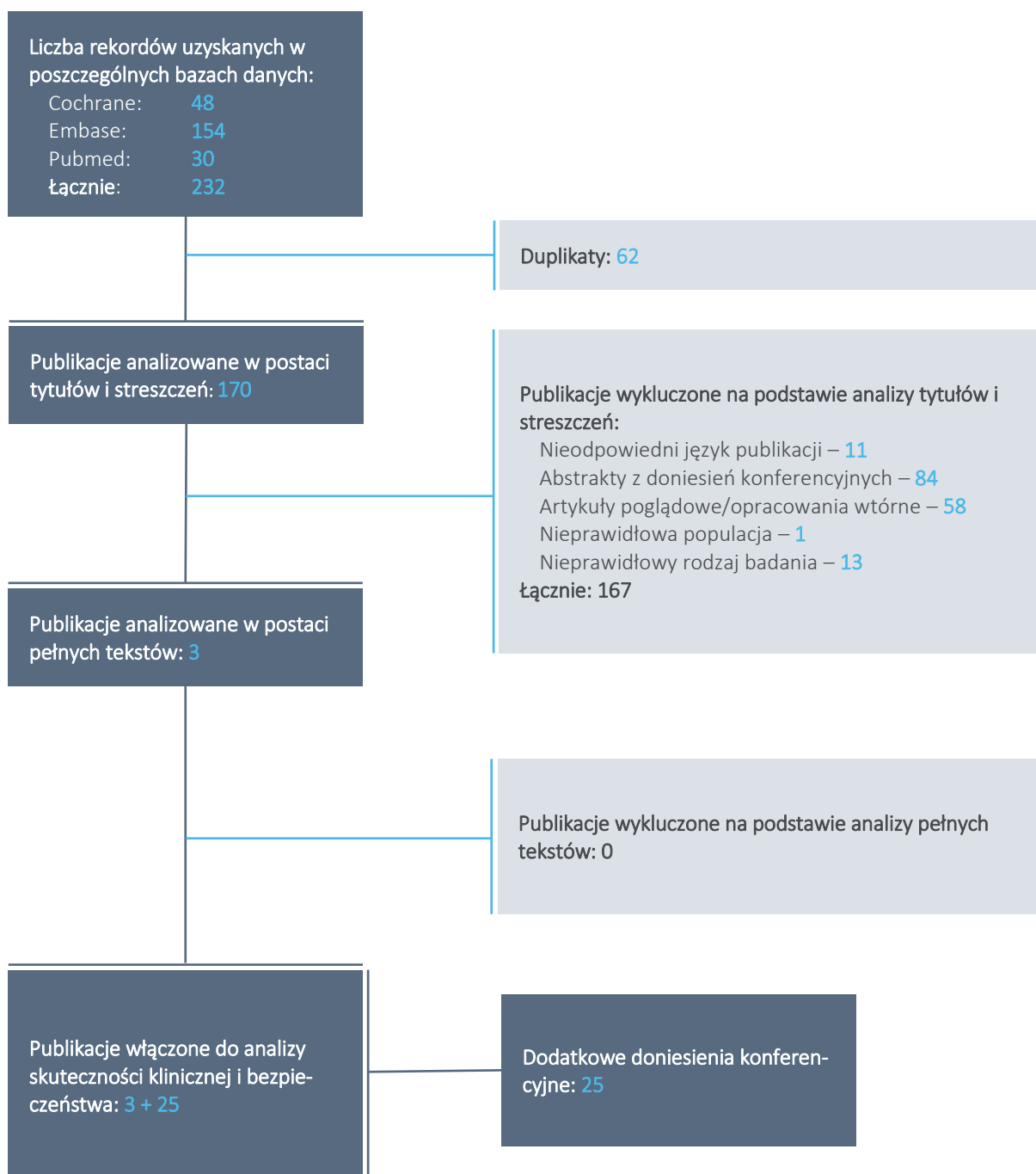
- *Banerji 2017* – publikacja główna do badania *DX-2930-02*, zawierająca protokół, wyniki skuteczności i bezpieczeństwa,
- *Banerji 2018* – publikacja główna do badania *HELP*, zawierająca protokół, wyniki skuteczności i bezpieczeństwa oraz oceny jakości życia,
- *Riedl 2017* – publikacja zawierająca protokół badania *HELP OLE*.

Każde z badań opisano w odrębnym rozdziale. Dla danych z badań *HELP* i *DX-2930-02* nie przeprowadzono metaanalizy wyników z tych prób z uwagi na znaczne różnice w liczebności grup, kryteriach włączenia do badania oraz sposobie oceny ataków HAE.

Dodatkowo włączono abstrakty doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe lub uaktualnione wyniki do badań *HELP* oraz *HELP OLE* (łącznie 25): *Banerji 2018a*, *Banerji 2019*, *Banerji 2020*, *Busse 2019*, *Busse 2020*, *Bernstein 2018*, *Cicardi 2019*, *Jacobs 2019*, *Jain 2019*, *Johnston 2018*, *Johnston 2018a*, *Johnston 2019*, *Lumry 2018*, *Lumry 2019*, *Maurer 2018*, *Maurer 2018a*, *Maurer 2019*, *Paes 2020*, *Riedl 2018*, *Riedl 2019*, *Riedl 2019a*, *Riedl 2020*, *Staubach 2019*, *Tachdijan 2018*, *Zanichelli 2018*.

W toku wyszukiwania zidentyfikowano również kolejne abstrakty dotyczące badania *HELP*, opublikowane po głównej publikacji, które nie zostały opisane – informacje o tych abstraktach z podsumowaniem przyczyn nieuwzględnienia w opisie przedstawiono w załączniku.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.

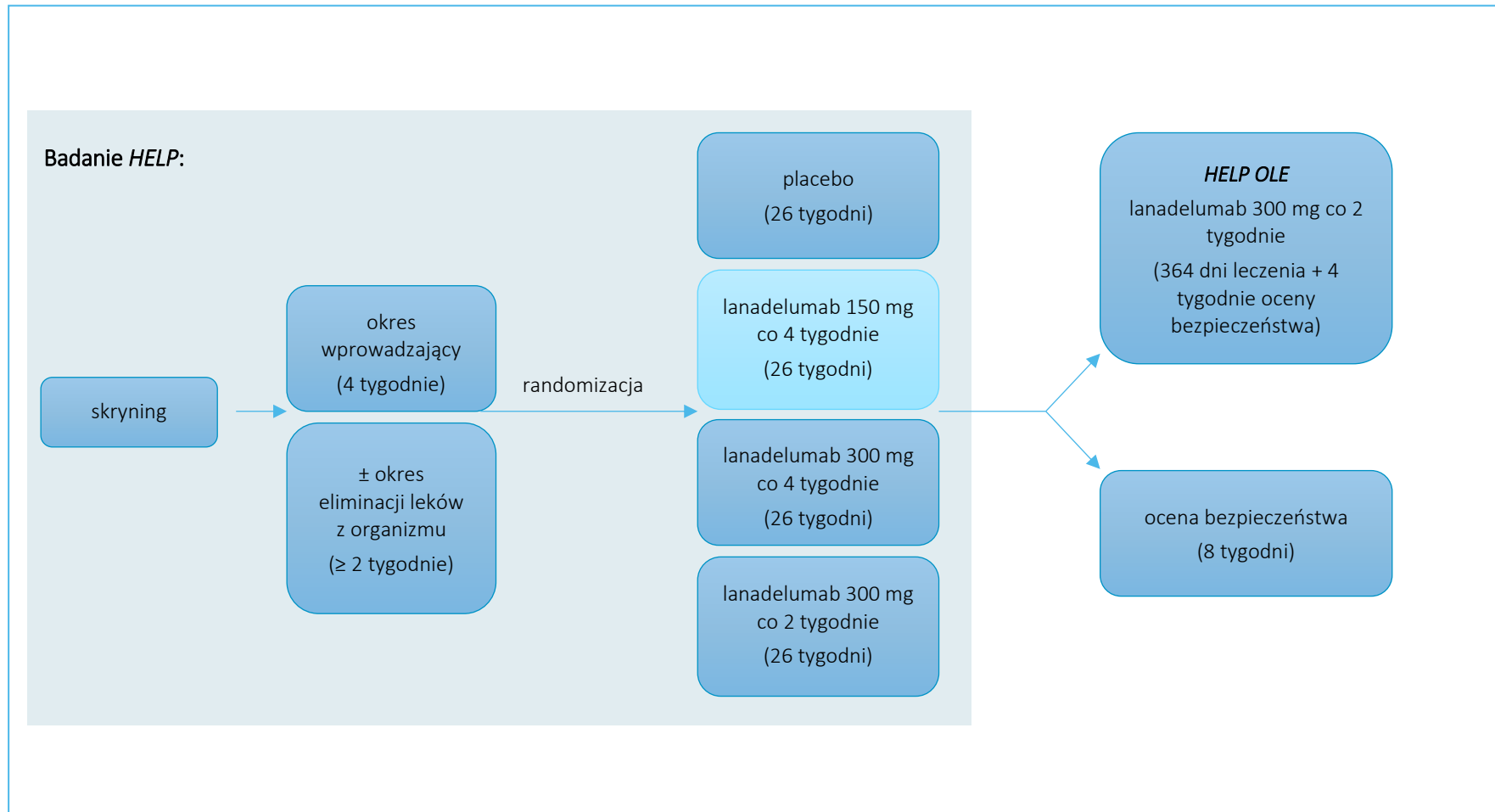


5 Lanadelumab vs placebo – badanie z randomizacją *HELP*

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano badanie kliniczne III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem *Hereditary Angioedema Long-term Prophylaxis HELP* (NCT02586805), w którym oceniano efektywność kliniczną lanadelumabu [LANA] względem placebo [PBO] w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE). Wyniki kliniczne badania *HELP* opisano w 1 publikacji, *Banerji 2018* (publikacja główna zawierająca protokół badania, wyniki skuteczności i bezpieczeństwa oraz ocenę jakości życia) oraz abstraktach doniesień konferencyjnych: *Banerji 2019*, *Busse 2019*, *Banerji 2018a*, *Bernstein 2018*, *Johnston 2018*, *Johnston 2018a*, *Lumry 2018*, *Maurer 2018*, *Maurer 2018a* i *Zanichelli 2018*.

W ramach badania po etapie skryningu chorzy uczestniczyli w 4-tygodniowym okresie wprowadzającym (*run-in*), w czasie którego określano wyjściową częstość ataków choroby. Okres ten był poprzedzony ≥ 2 tygodniowym okresem eliminacji leków z organizmu (*wash-out*) stosowanych w rutynowym leczeniu zapobiegawczym u chorych stosujących wyjściowo taką formę leczenia. Chorych z ≥ 1 atakiem choroby potwierdzonym przez badacza w ciągu 4-tygodni przydzielano do grup otrzymujących lanadelumab lub placebo w stosunku 2:1. Chorzy, u których w okresie wprowadzającym nie stwierdzono ≥ 1 ataku choroby potwierdzonego przez badacza, mogli mieć przedłużony okres obserwacji o kolejne 4 tygodnie, w których wymagano by wystąpiły ≥ 2 ataki choroby potwierdzone przez badacza, i również zostać poddani randomizacji. Pacjenci przydzieleni do ramienia leczenia aktywnego byli rozdzielani w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących lanadelumab w dawce 150 mg co 4 tygodnie, 300 mg co 4 tygodnie lub 300 mg co 2 tygodnie. W niniejszej analizie uwzględniono wyniki wyłącznie dla grup chorych otrzymujących lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie (e2w) lub w dawce 300 mg co 4 tygodnie (e4w), ponieważ jest to dawkowanie zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Okres leczenia aktywnego trwał 26 tygodni. Pacjentom, którzy ukończyli pełen okres leczenia proponowano udział w fazie leczenia bez zaślepienia, *HELP OLE* (NCT02741596), a pacjentów nieprzechojących do fazy rozszerzonej oceniano pod kątem bezpieczeństwa przez kolejne 8 tygodni. Metodykę i wyniki próby *HELP OLE* opisano w oddzielnym rozdziale. Schemat badawczy próby *HELP* z zaznaczeniem grup uwzględnionych w analizie przedstawiono poniżej.

Schemat 1. Schemat badawczy próby *HELP* z zaznaczeniem grup uwzględnionych w analizie.

grupa nieuwzględniona w niniejszym raporcie.

TAKHZYRO
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków
dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Rekrutacja do badania prowadzona była w 41 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Europie i Jordanii. Próba była finansowana przez *Dyax Corp*, a sponsor brał udział w przygotowaniu projektu metodologicznego próby oraz analizie jej wyników.

W badaniu *HELP* zakładano hipotezę wyższości (*superiority*) lanadelumabu nad placebo w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim była ocena redukcji ataków choroby w czasie 26 tygodni okresu leczenia. Oszacowano, iż w celu zapewnienia $\geq 95\%$ mocy statystycznej wykrycia efektu terapeutycznego $\geq 60\%$ redukcji ataków choroby do badania należy zakwalifikować 120 pacjentów, tak aby 108 chorych ukończyło próbę (dla $\alpha = 0,025$ w teście jednostronnym; częstość ataków w grupach 1:1:5; zakładając 10% utratę pacjentów).

Analizę skuteczności wykonano w populacji ITT, natomiast analizę bezpieczeństwa w populacji, którą stanowili pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu; badanie *HELP*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>HELP</i> (<i>Banerji 2018</i>) NCT02586805	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2, B2, W1)	26 tygodni ¹	tak ²	LANA 300 mg e2w vs LANA 300 mg e4w vs PBO: 27 vs 29 vs 41	ocena skuteczności: ITT ³ , ocena bezpieczeństwa ⁴	41 (Kanada, Europa, Jordania, USA)	<i>Dyax Corp</i>

1 czas trwania leczenia w badaniu *HELP* wynosił 26 tygodni, po tym okresie pacjenci mogli zostać włączeni do fazy rozszerzonej badania *open-label* (*HELP Study Extension*, NCT02741596) lub do trwającego 8 tyg. badania oceniającego bezpieczeństwo;

2 zaplanowano zakwalifikowanie 120 pacjentów, tak aby 108 chorych ukończyło badanie; w celu zapewnienia $\geq 95\%$ mocy statystycznej wykrycia efektu terapeutycznego $\geq 60\%$ redukcji ataków choroby (dla $\alpha = 0,025$ w teście jednostronnym; częstość ataków w grupach 1:1:5; zakładając 10% utratę pacjentów);

3 wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali leczenie;

4 wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leczenia.

W etapie skryningu do badania *HELP* wzięło udział 159 pacjentów, spośród których 33 (20,8%) nie zostało dopuszczonych do etapu randomizacji, w tym 4 (2,5%) osoby z powodu nieosiągnięcia minimalnej liczby ataków choroby w okresie wprowadzającym (*run-in*). Łącznie 125 chorych zostało poddanych randomizacji, w tym 27 pacjentów do grupy otrzymującej lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie, 29 pacjentów do grupy otrzymującej lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie i 41 pacjentów do grupy placebo (w analizach nie uwzględniono grupy lanadelumabu w dawce 150 mg co 4 tygodnie, ponieważ nie jest to dawkowanie zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego, N = 29 chorych). Wszyscy pacjenci zostali uwzględnieni w analizach skuteczności i bezpieczeństwa. Więk-

szość chorych ukończyła pełen okres leczenia, odpowiednio 25 i 26 chorych w grupach LANA uwzględnionych w analizie i 35 chorych w grupie PBO. Przerwanie udziału w badaniu związane było z wycofaniem zgody przez pacjenta (odpowiednio n = 2, n = 1 i n = 3 w grupie LANA 300 mg e2w, LANA 300 mg e4w i PBO), wycofaniem po decyzji lekarza (n = 1 w grupie PBO), występującymi zdarzeniami niepożądanymi (w grupie PBO n = 2 i n = 1 w grupie LANA 300 mg e4w) oraz utratą z obserwacji (n = 1 w grupie LANA 300 mg e4w). Szczegółowe dane dotyczące przyczyn przedwczesnego zakończenia badania oraz leczenia zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Przepływ chorych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumab; badanie *HELP*.

Etap badania	LANA 300 mg e2w	LANA 300 mg e4w	PBO
Skryning		159	
niespełnienie kryteriów włączenia		24 (15,1%*)	
odmowa udziału w badaniu		5 (3,1%*)	
nieosiągnięcie minimalnej liczby ataków choroby w okresie <i>run-in</i>		4 (2,5%*)	
Randomizacja		126	
	27	29	41
Włączeni do pierwotnej analizy	27 (100%*)	29 (100%*)	41 (100%*)
Włączeni do analizy bezpieczeństwa	27 (100%*)	29 (100%*)	41 (100%*)
Przerwanie udziału w badaniu	2 (7,4%*)	3 (10,3%*)	6 (14,6%*)
AEs	–	1 (3,4%*)	2 (4,9%*)
wycofanie zgody	2 (7,4%*)	1 (3,4%*)	3 (7,3%*)
wycofanie decyzją lekarza	–	–	1 (2,4%*)
utrata z obserwacji	–	1 (3,4%*)	–
Włączeni do fazy rozszerzonej badania	25 (92,6%*)	25 (61,0%*)	33 (80,5%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *HELP* zastosowano poprawny sposób randomizacji w stosunku 2:1 do grup otrzymujących lanadelumab lub placebo, z wykorzystaniem systemu IWRS (z ang. *Interactive Web-based Randomization System*) stratyfikowanych z zastosowaniem następujących bloków: chorzy nieleczeni vs leczeni (tj. otrzymujący leczenie zgodnie z protokołem badania *Banerji 2017*), częstość ataków choroby w 4-tygodniowym okresie wprowadzającym (od 1 do < 2, od 2 do < 3, ≥ 3). Odtajnienie kodów randomizacyjnych możliwe było: przez sponsora badania dla pojedynczych chorych tylko w przypadku konieczności przeprowadzenia analizy bezpieczeństwa przez komitet oceniający bezpieczeństwo (*Study Safety Committee, SSC*), gdy podejrzewano wystąpienie AEs w ramieniu LANA, lub przez badaczy niezwłocz-

nie w przypadku sytuacji zagrażających życiu lub przez badaczy tak szybko jak to możliwe, jeśli wskazywał na to najlepszy interes chorego (badacze mieli nieograniczony i natychmiastowy dostęp do kodów randomizacyjnych za pomocą systemu IWRS). W badaniu zastosowano zaślepienie uczestników, opiekunów uczestników poniżej < 18 roku życia i badaczy oraz personelu (do momentu zakończenia okresu leczenia), a także sponsora badania (do momentu zakończenia okresu leczenia i zakończenia analizy pierwotnej), które utrzymywano za pomocą stosowanego w badaniu placebo. Ocena bezpieczeństwa dokonywana była przez niezależną komisję oceniającą (*Data Safety Monitoring Board*, DSMB). W związku z powyższym, ryzyko błędu systematycznego wynikającego z zastosowania nieprawidłowej procedury randomizacji, związane z brakiem zaślepienia procedury randomizacji a także zaślepienia pacjentów, personelu medycznego i oceny wyników uznano za niskie.

Ryzyko błędu systematycznego wynikające z selektywnej prezentacji wyników uznano za niskie: wyniki badania *HELP* dla populacji ITT zostały szczegółowo opublikowane – opublikowano wszystkie kluczowe do potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa leku wyniki (nie odnaleziono jedynie wyniku dla liczby ataków wymagających hospitalizacji, punktu końcowego zaplanowanego protokołem badania). Z obserwacji w badaniu utracono 7,4% (n = 2) chorych z grupy LANA 300 mg e2w, 10,3% (n = 3) z grupy e4w i 14,6% (n = 6) z grupy PBO. Odsetki pacjentów wycofujących się z poszczególnych przyczyn były zbliżone pomiędzy grupami, a wśród uwzględnionych w analizie grup z obserwacji utracono 1 pacjenta z ramienia LANA 300 mg e4w. Z uwagi na powyższe ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikającego z niekompletności wyników uznano za niskie. Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.

Szczegółową ocenę ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration* zawiera Tabela 9.

Tabela 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do oceny lanadelumabu (badanie *HELP*), przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*.

Ocena ryzyka błędu systematycznego i uzasadnienie	
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	randomizacji w stosunku 1:2 do grup otrzymujących LANA lub PBO, z wykorzystaniem systemu IWRS z zastosowaniem bloków: chorzy nieleczeni vs leczeni (tj. otrzymujący leczenie zgodnie z protokołem badania <i>Banerji 2017</i>), częstość ataków choroby w 4-tygodniowym okresie wprowadzającym (od 1 do < 2, od 2 do < 3, ≥ 3)
Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Odtajnienie kodów randomizacyjnych możliwe było: przez sponsora badania dla pojedynczych chorych tylko w przypadku konieczności przeprowadzenia analizy bezpieczeństwa przez komitet oceniający bezpieczeństwo (<i>Study Safety Committee, SSC</i>), gdy podejrzewano wystąpienie AEs w ramieniu LANA lub przez badaczy niezwłocznie w przypadku sytuacji zagrażających życiu lub przez badaczy tak szybko jak to możliwe, jeśli wskazywał na to najlepszy interes chorego (badacze mieli nieograniczony i natychmiastowy dostęp do kodów randomizacyjnych za pomocą systemu IWRS)
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	podwójne zaślepienie - zaślepienie uczestników, opiekunów uczestników poniżej < 18 r.ż. i badaczy oraz personelu (do momentu zakończenia okresu leczenia) a także sponsora badania (do momentu zakończenia okresu leczenia i zakończenia analizy pierwotnej), które utrzymywano za pomocą stosowanego w badaniu placebo
Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	w badaniu zastosowano zaślepienie badaczy oraz personelu (do momentu zakończenia okresu leczenia); ocena bezpieczeństwa dokonywana była przez niezależną komisję oceniającą (<i>Data Safety Monitoring Board, DSMB</i>)
Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	przerwanie udziału w badaniu odnotowano u 7,4% (n=2) chorych z grupy LANA 300 mg e2w, 10,3% (n=3) z grupy e4w i 14,6% (n=6) z grupy PBO. Odsetki pacjentów wycofujących się z poszczególnych przyczyn były zbliżone pomiędzy grupami uwzględnionymi w analizie, a z obserwacji utracono 1 pacjenta z grupy LANA 300 mg e4w.
Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	wyniki badania <i>HELP</i> dla populacji ITT zostały szczegółowo opublikowane – opublikowano wszystkie kluczowe do potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa leku wyniki (nie odnaleziono jedynie wyniku dla liczby ataków wymagających hospitalizacji)
Inne czynniki (<i>other bias</i>)	Nie zidentyfikowano innych czynników



Kolorem zielonym oznaczono niskie ryzyko błędu systematycznego;

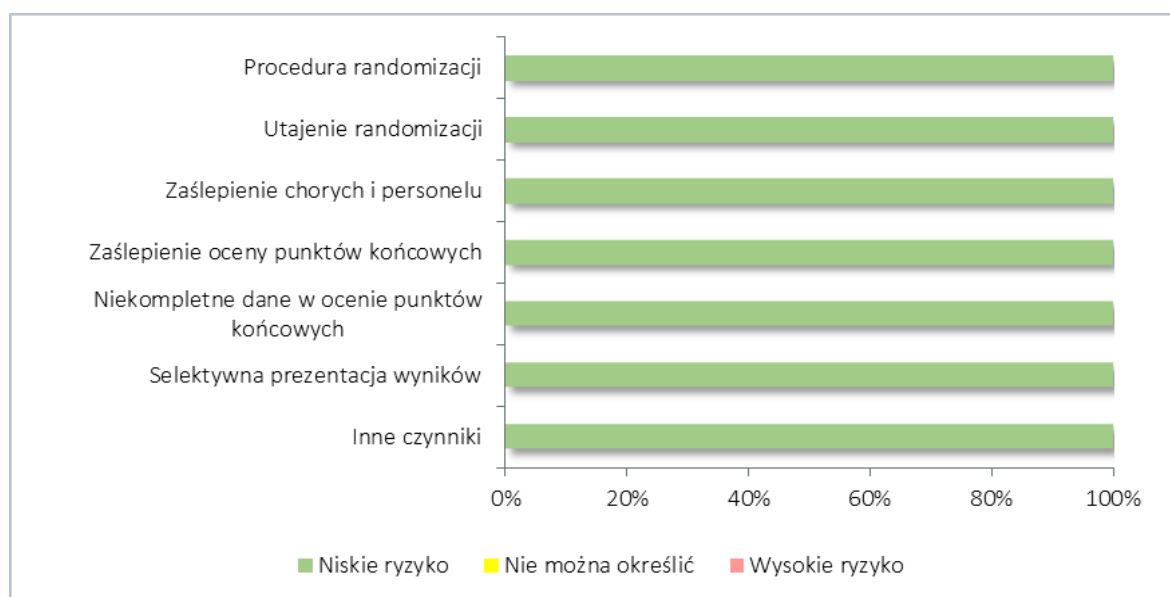


Kolorem czerwonym oznaczono wysokie ryzyko błędu systematycznego;



Kolorem żółtym oznaczono niejednoznaczne ryzyko błędu systematycznego (nie można określić).

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT włączonym do oceny lanadelumabu; badanie *HELP*.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *HELP* włączano pacjentów obojga płci po ukończeniu 12 lat z udokumentowanym rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (typ I lub II). Poprzez udokumentowane rozpoznanie HAE rozumiano spełnienie wszystkich kryteriów:

- udokumentowane wywiadem objawy odpowiadające obrazowi klinicznemu HAE (ataki podskórnych lub śluzówkowych obrzęków bez świądu, bez towarzyszącej pokrzywki),
- wyniki badań laboratoryjnych potwierdzające HAE typu I lub II: czynnościowe stężenie C1-INH < 40% normy; pacjenci z stężeniem 40-50% normy mogli być włączeni pod warunkiem jednoczesnego potwierdzenia stężenia C4 poniżej normy; pacjenci mogli zostać poddani ponownym testom, jeżeli wyniki były niespójne z wywiadem medycznym lub w ocenie badacza były zaburzone przez wcześniej stosowane rutynowe leczenie zapobiegawcze,
- spełnienie przynajmniej jednego z wymienionych: wiek w momencie wystąpienia pierwszego ataku HAE ≤ 30 lat, dodatni wywiad rodzinny odpowiadający występowaniu HAE typu I lub II, stężenie C1q w granicach normy.

Dodatkowo wymagano by u chorych stwierdzono ≥ 1 atak choroby potwierdzony przez badacza w ciągu 4 tygodni okresu wprowadzającego.

Ponieważ ilość danych dotycząca stosowania lanadelumabu w okresie ciąży jest niewystarczająca, jak również nie wiadomo, czy przenika on do mleka ludzkiego (*ChPL Takhzyro 2019*) z udziału w badaniu wykluczano kobiety w ciąży i karmiące piersią, a od pacjentów w wieku rozrodczym, aktywnych seksualnie w czasie trwania badania wymagano stosowania antykoncepcji szczegółowo opisanej protokołem. Z badania wykluczano również pacjentów z nieprawidłową czynnością wątroby oraz osoby ze schorzeniami, które w opinii badaczy lub sponsora badania wskazywałyby na narażenie bezpieczeństwa chorego lub miałyby wpływ na *compliance*, co wyklucza pomyślny udział w badaniu lub powoduje trudności w interpretacji wyników.

W badaniu nie mogli brać udziału pacjenci otrzymujący inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę lub leki zawierające estrogeny wchłaniane ogólnoustrojowo (w ciągu 4 tygodni przed skryningiem) lub androgeny (w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem okresu wprowadzającego). Z badania wykluczano również pacjentów, którzy w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem okresu wprowadzającego otrzymywali rutynowe leczenie zapobiegawcze (inhibitor C1, atenuowane androgeny, antyfibrynolityki) lub w czasie 7 dni przed rozpoczęciem okresu wstępnego otrzymywali profilaktykę krótkoterminową lub uczestniczyli we wcześniejszych badaniach dotyczących lanadelumabu albo stosowali leki lub technologie oceniane w ramach badań klinicznych w ciągu 4 tygodni przed skryningiem.

Szczegółowe informacje dotyczące kryteriów selekcji w poszczególnych próbach zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 10. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu; badanie *HELP*.

Kryteria selekcji	Badanie <i>HELP</i>
Kryteria włączenia	
Kryteria kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> • udokumentowane rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (typ I lub II), tj. spełnienie wszystkich kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> – udokumentowane wywiadem objawy odpowiadające obrazowi klinicznemu HAE (ataki podskórnych lub śluzówkowych obrzęków bez świądu, bez towarzyszącej pokrzywki) – wyniki badań laboratoryjnych potwierdzające HAE typu I lub II: czynnościowe stężenie C1-INH < 40% normy; pacjenci z stężeniem 40-50% normy mogli być włączeni pod warunkiem jednoczesnego potwierdzenia stężenia C4 poniżej normy; pacjenci mogli zostać poddani ponownym testom, jeżeli wyniki były niespójne z wywiadem medycznym lub w ocenie badacza były zaburzone przez wcześniej stosowane rutynowe leczenie zapobiegawcze – spełnienie przynajmniej jednego z wymienionych: wiek w momencie wystąpienia pierwszego ataku

Badanie HELP	
Kryteria selekcji	<p>HAE \leq 30 lat, wywiad rodzinny odpowiadający występowaniu HAE typu I lub II, stężenie C1q w granicach normy</p> <ul style="list-style-type: none"> • stwierdzenie \geq 1 ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego potwierdzonego przez badacza w ciągu 4 tygodni okresu wprowadzającego
Kryteria demograficzne	<ul style="list-style-type: none"> • \geq 12 lat w momencie kwalifikacji • dowolna płeć
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • wymagano by dorośli pacjenci oraz opiekunowie dzieci $<$ 18 r.ż. byli zdolni do przeczytania, zrozumienia i podpisania świadomej zgody • pacjenci w wieku rozrodczym, aktywni seksualnie muszą stosować antykoncepcję w czasie trwania badania: <ul style="list-style-type: none"> – kobiety zdolne do rozrodu muszą wyrazić zgodę na abstynencję lub stosować wysoce skuteczną antykoncepcję począwszy od skryningu do 30 dni po zakończeniu badania. Wysoce skuteczna antykoncepcja obejmuje doustne środki antykoncepcyjne zawierające progesteron hamujące owulację (doustne, wstrzykiwane, wszczepialne), wkładki domaciczne (wszystkie rodzaje) lub wewnątrzmaciczny system hormonalny. Uwagi (1): Kobieta, której partner poddał się zabiegowi wazektomii musi wyrazić zgodę na stosowanie jednej dodatkowej medycznie zaakceptowanej formy antykoncepcji. (2) Stosowanie prezerwatywy z lub bez środka plemnikobójczego lub kapturka naszyjkowego, błony dopochwowej, gąbki dopochwowej ze środkiem plemnikobójczym lub metod skojarzonych (podwójne metody barierowe) nie jest uważane za wysoce skuteczną metodę antykoncepcyjną. – kobiety bez możliwości urodzenia dziecka, tj. poddane sterylizacji chirurgicznej (histerektomia, obustronne usunięcie jajników, obustronne podwiązanie jajowodów) lub przynajmniej 12 miesięcy po menopauzie nie muszą stosować antykoncepcji w czasie badania – mężczyźni, również poddani sterylizacji chirurgicznej (wazektomia), których partnerki są zdolne do rozrodu muszą wyrazić zgodę na abstynencję lub stosować wysoce skuteczną antykoncepcję począwszy od skryningu do 60 dni po ostatniej wizycie lekarskiej w czasie badania
Kryteria wykluczenia	
Kryteria kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> • towarzysząca diagnoza innego typu obrzęku naczynioruchowego, takiego jak nabyty obrzęk naczynioruchowy, dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z prawidłowym stężeniem inhibitora C1 (typ III), idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy lub nawracający obrzęk naczynioruchowy z pokrzywką • którakolwiek z nieprawidłowości w badaniu czynności wątroby: aminotransferaza alaninowa $>$ 3 \times GGN lub aminotransferaza asparaginianowa $>$ 3 \times GGN, bilirubina całkowita $>$ 2 \times GGN (chyba, że podwyższona bilirubina jest rezultatem zespołu Gilberta) • schorzenia pacjenta, które w opinii badacza lub sponsora badania wskazywałyby na narażenie bezpieczeństwa chorego lub wpływ na <i>compliance</i>, co wyklucza pomyślny udział w badaniu lub powodowałyby trudności w interpretowaniu wyników
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> • otrzymywanie inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę lub leków zawierających estrogeny wchłanianych ogólnoustrojowo (np. doustne środki antykoncepcyjne lub hormonalna terapia zastępcza) w ciągu 4 tygodni przed skryningiem • otrzymywanie androgenów (np. stanozolol, danazol, oxandrolon, metyltestosteron lub testosteron) w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem okresu wprowadzającego • otrzymywanie rutynowego leczenia zapobiegawczego (inhibitor C1, atenuowane androgeny, antyfibrynolityki) w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem okresu wprowadzającego • otrzymywanie profilaktyki krótkoterminowej w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem okresu wstępnego (definicja: podanie inhibitora C1, atenuowanych androgenów, antyfibrynolityków w celu uniknięcia obrzęku w czasie zabiegów); • uczestnictwo we wcześniejszych badaniach dotyczących lanadelumabu • otrzymywanie leku ocenianego w badaniach klinicznych lub stosowanie technologii ocenianych w ramach badań klinicznych w ciągu 4 tygodni przed skryningiem

TAKHZYRO
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Kryteria selekcji	Badanie <i>HELP</i>
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • ciąża lub karmienie piersią

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniu *HELP* randomizacji poddano 126 pacjentów. W niniejszej analizie uwzględniono wyniki wyłącznie dla grup chorych otrzymujących lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie (e2w) lub w dawce 300 mg co 4 tygodnie (e4w), ponieważ jest to dawkowanie zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Do grup tych przydzielono odpowiednio 27 i 29, natomiast 41 pacjentów przydzielono do grupy placebo.

Do badania włączano pacjentów z udokumentowanym rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Spośród nich większość prezentowała typ I HAE (90,7% łącznie we wszystkich grupach), co jest zgodne z rozkładem populacyjnym dla tej jednostki chorobowej.

Do obu ramion badania włączono chorych w zbliżonym wieku (średnia 40,0 lat), z najliczniej reprezentowaną grupą pacjentów w wieku od 18 do < 65 lat (88,7% łącznie we wszystkich grupach). Średni wiek w momencie wystąpienia objawów HAE wynosił 13,3 lat.

Mediana liczby ataków HAE w okresie 12 miesięcy przed skryningiem wyniosła 20 (IQR: 8-36) w grupie lanadelumabu e2w, 24 (IQR: 12-50) w grupie lanadelumabu e4w i 30 (IQR: 17-59) w grupie placebo, u większości chorych odnotowano w wywiadzie ataki obejmujące krtani (66,0% łącznie we wszystkich grupach).

Należy zauważyć, że w okresie wprowadzającym (*run-in*) u chorych włączonych do badania *HELP* odnotowano średnio 2,9 ataku, a u 71% chorych odnotowano > 2 ataki w miesiącu. Spośród pacjentów doświadczających ataków HAE w okresie wprowadzającym 62% chorych doświadczyło ataku o charakterze obrzęku jamy brzusznej, a u 2% chorych wystąpiły ataki o charakterze obrzęku krtani (szczegółowe dane dla okresu wprowadzającego przedstawiono w odrębnym rozdziale).

Rutynowe leczenie zapobiegawcze ataków HAE w okresie 3 miesięcy przed skryningiem stosowała ponad połowa chorych z wyróżnionych grup (odpowiednio 51,9% i 69,0% vs 58,5% w grupach, gdzie podawano lanadelumab e2w lub e4w vs placebo). Wśród pacjentów przypisanych do grupy lanadelumabu w dawce 300 mg e2w lub e4w lub placebo najczęściej w ramach rutynowego leczenia zapobie-

gawczego podawano inhibitor C1-esterazy (52,6% łącznie we wszystkich grupach). Szczegółowe wyjściowe charakterystyki pacjentów z próby *HELP* zebrano w tabeli poniżej. Dane dotyczące chorych pozyskane w okresie leczenia wprowadzającego zebrano w załączniku.

Tabela 11. Wyjściowa charakterystyka demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu; badanie *HELP*.

Parametr	Badanie <i>HELP</i>			
	LANA 300 mg e2w (N = 27)	LANA 300 mg e4w (N = 29)	PBO (N=41)	Ogółem (N=97)*
Wiek, średnia (SD) [lata]	40,3 (13,3)	39,5 (12,8)	40,1 (16,8)	40,0 (14,6)
Wiek, n (%)	< 18 lat	2 (7,4%)	3 (10,3%)	4 (9,8%)
	18 do < 65 lat	25 (92,6%)	26 (89,7%)	35 (85,4%)
	≥65 lat	–	–	2 (4,9%)
Płeć męska, n (%)	12 (44,4%)	10 (34,5%)	7 (17,1%)	29 (29,9%)
Rasa	biała	26 (96,3%)	23 (79,3%)	39 (95,1%)
	czarna	1 (3,7%)	6 (20,7%)	2 (4,9%)
	azjatycka	–	–	–
BMI, średnia (SD)	31,0 (7,8)	28,1 (5,1)	27,5 (7,7)	28,7 (7,1)
Typ choroby, n (%)	I	23 (85,2%)	27 (93,1%)	38 (92,7%)
	II	4 (14,8%)	2 (6,9%)	3 (7,3%)
Wiek w momencie wystąpienia objawów, średnia (SD) [lata]	15,0 (8,7)	14,6 (11,2)	11,2 (8,2)	13,3 (9,4)
Liczba ataków choroby przed skryningiem ¹ , mediana (IQR)	20 (8-36)	24 (12-50)	30 (17-59)	–
Ataki obejmujące krtań w wywiadzie, n (%)	20 (74,1%)	17 (58,6%)	27 (65,9%)	64 (66,0%)
Rutynowe leczenie zapobiegawcze	C1-INH ²	11 (40,7%)	18 (62,1%)	22 (53,7%)
	terapia doustna ³	–	1 (3,4%)	1 (2,4%)
3 mies. przed skryningiem, n (%)	terapia skojarzona ⁴	3 (11,1%)	1 (3,4%)	1 (2,4%)
	brak	13 (48,1%)	9 (31,0%)	17 (41,5%)
Liczba ataków w okresie wprowadzającym, średnia (SD) [liczba ataków/mies. ⁵]	3,5 (2,3)	3,7 (2,5)	4,0 (3,3)	3,8 (2,8)
Znormalizowana liczba ataków w okresie wprowadzającym, liczba ataków/mies.	1 do < 2	7 (25,9%)	9 (31,0%)	12 (29,3%)
	2 do < 3	6 (22,2%)	5 (17,2%)	8 (19,5%)
	≥3	14 (51,9%)	15 (51,7%)	21 (51,2%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
BMI wskaźnik masy ciała (z ang. *body mass-index*);
IQR rozstęp ćwiartkowy (z ang. *interquartile range*);

SD odchylenie standardowe (z ang. *standard deviation*);

- 1 12 mies. przed skryningiem;
- 2 uwzględniono również chorych stosujących wyłącznie osoczopochodny C1-INH;
- 3 androgeny i leczenie antyfibrynolityczne;
- 4 stosowanie inhibitorów C1 dopełniacza i terapii doustnej jako rutynowego leczenia zapobiegawczego;
- 5 miesiąc zdefiniowano jako 28 dni.

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

W badaniu *HELP* przeprowadzono randomizację do grup otrzymujących lanadelumab 150 mg/1 ml podawany we wstrzyknięciu podskórnym w dawkach 150 mg co 4 tygodnie, 300 mg co 4 tygodnie oraz 300 mg co 2 tygodnie oraz do grupy placebo (roztwór o pH 6,0, zawierający nieaktywne składniki badanego leku: 30 mM dwuwodnego fosforanu disodu, 19,6 mM kwasu cytrynowego, 50 mM histydyny, 90 mM chlorku sodu, 0,01% polisorbátu 80). W niniejszej analizie uwzględniono wyniki wyłącznie dla grupy chorych otrzymujących lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie lub w dawce 300 mg co 4 tygodnie, ponieważ jest to dawkowanie zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Wszystkim pacjentom otrzymującym leczenie w badaniu w ramach uwzględnionych w analizie grup podawano lek co 2 lub 4 tygodnie lub placebo co 2 tygodnie. Chorzy, którym podawano 300 mg lanadelumabu otrzymywali dwa wstrzyknięcia badanego leku o objętości 1 ml każde w tą samą kończynę górną; podobnie pacjentom z grupy kontrolnej podawano placebo w dwóch wstrzyknięciach każde o objętości 1 ml. Celem utrzymania zaślepienia pacjentów, którzy otrzymywali leczenie co 4 tygodnie, co drugi tydzień podawano placebo.

Leczenie ataków choroby było prowadzone zgodnie ze standardami obowiązującymi w danym ośrodku. Możliwe leczenie ataków obejmowało podanie inhibitora C1 dopełniacza, ikatybantu lub ekalantynu. W trakcie badania dozwolone było również stosowanie profilaktyki krótkoterminowej (ze wskazań medycznych), leczenia chorób współistniejących oraz leczenia AEs.

W protokole badania szczegółowo opisano dodatkowe leczenie dozwolone i zabronione przed i w trakcie trwania próby (informacje te przedstawiono również w tabeli poniżej).

Tabela 12. Opis interwencji stosowanych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu; badanie *HELP*.

	Badanie <i>HELP</i>	
	LANA	PBO
Leczenie oceniane	<ul style="list-style-type: none"> • lanadelumab podawany podskórnym (s.c.), 150 mg/1 ml w dawkach: 150 mg co 4 tyg., 300 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • placebo zawierające się z nieaktywne składniki badanego leku (roztwór o pH 6, 0 zawierający 30 mM dwuwodnego fosforanu disodu, 19,6 mM

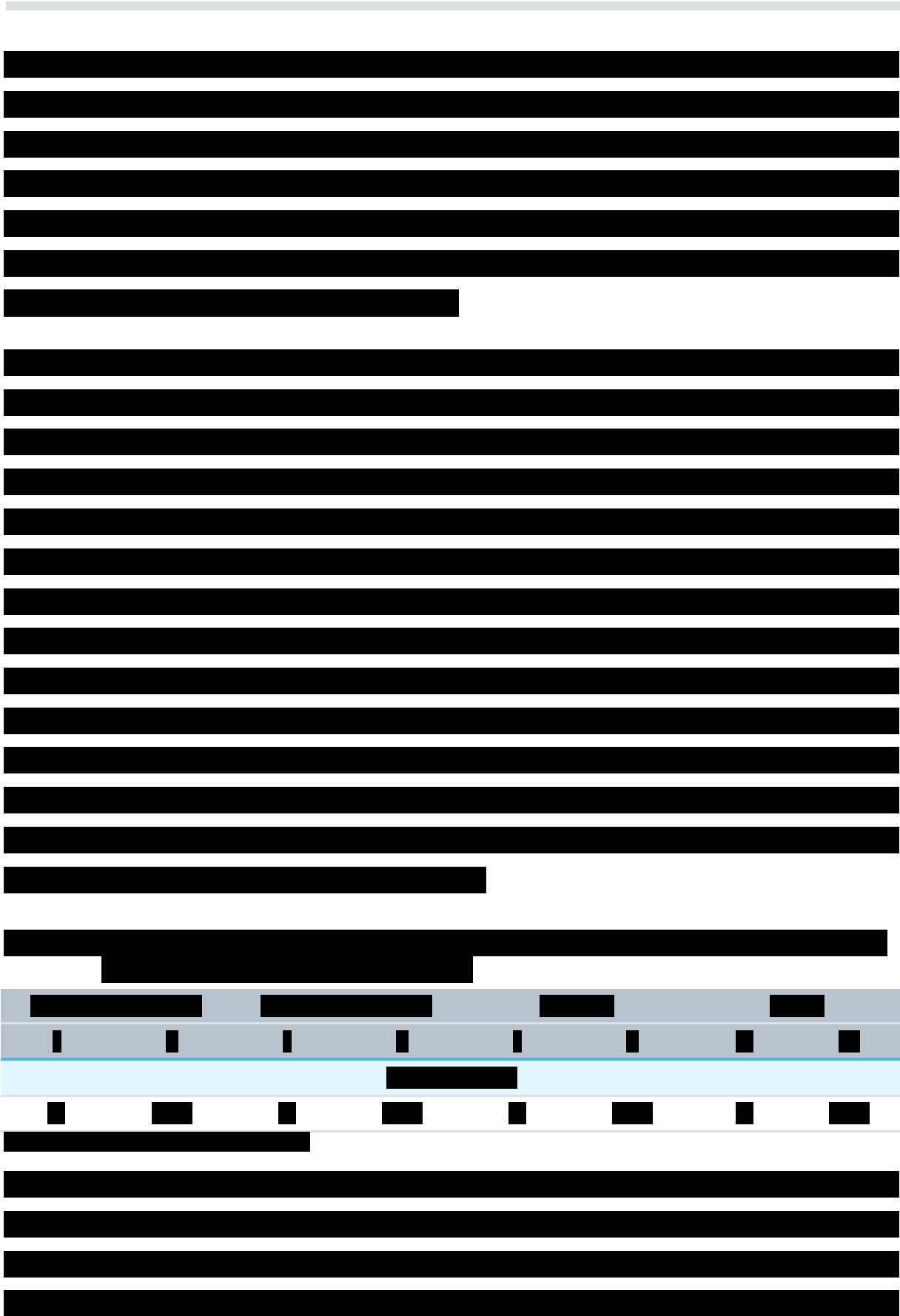
TAKHZYRO
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

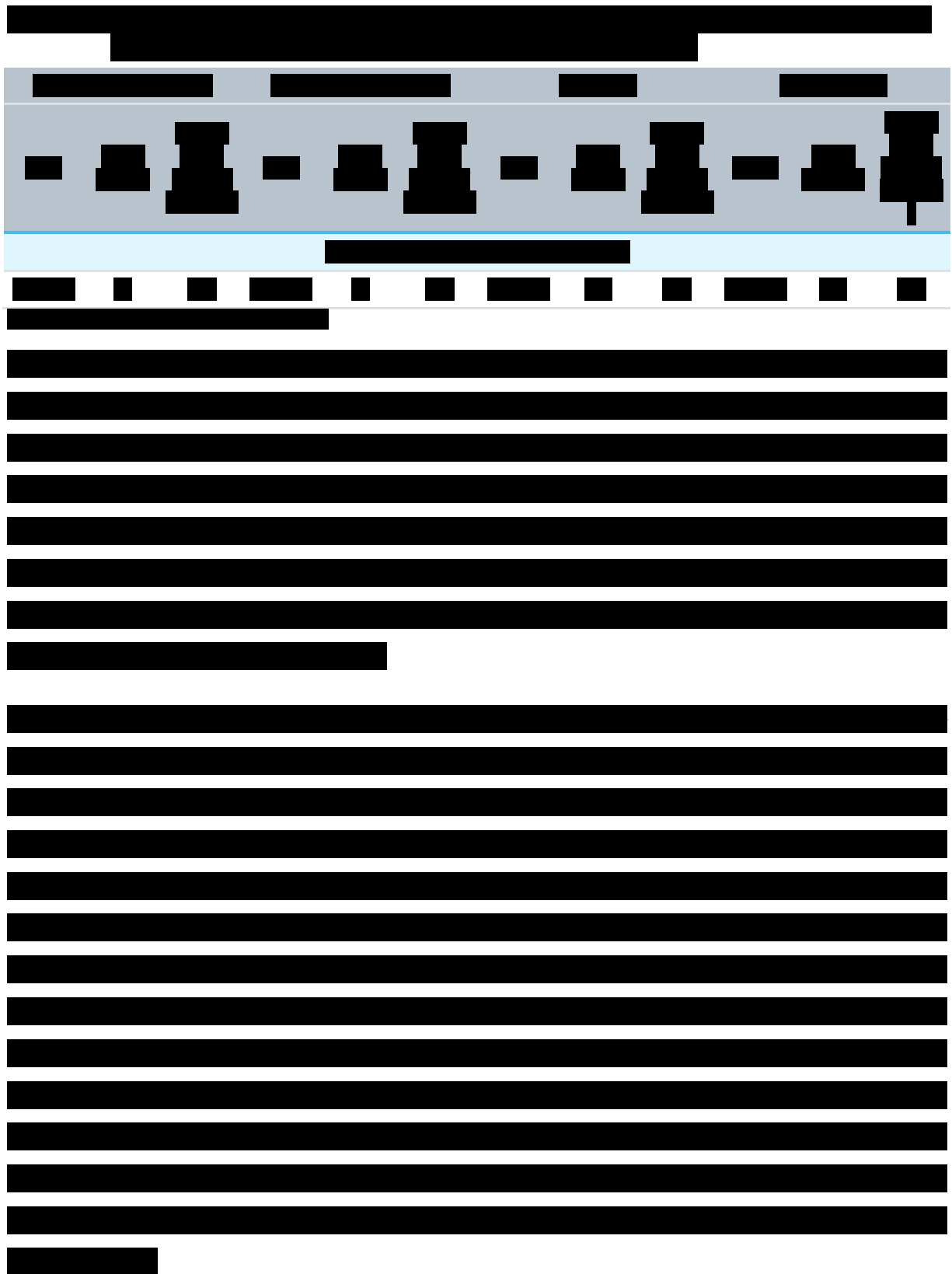
Badanie HELP	
LANA	PBO
co 4 tyg., 300 mg co 2 tyg. ¹	kwasu cytrynowego, 50 mM histydyny, 90mM chlorku sodu, 0,01% polisorbatu 80)
<ul style="list-style-type: none"> wszyscy pacjenci w badaniu otrzymywali wstrzyknięcia co 2 tygodnie, a chorzy, którzy otrzymywali leczenie co 4 tygodnie, co drugi tydzień mieli podawane placebo każdy z uczestników otrzymał 13 dawek przypisanego leczenia w ciągu 26-tygodni badania w celu utrzymania zaślepienia każdy z chorych otrzymywał 2 wstrzyknięcia w tę samą kończynę górną tj. pacjenci, którym podawano 300 mg otrzymywali dwa wstrzyknięcia badanego leku o objętości 1 ml, a pacjenci którym podawano 150 mg otrzymywali jedno wstrzyknięcie badanego leku o objętości 1 ml oraz jedno wstrzyknięcie placebo o objętości 1 ml. 	<ul style="list-style-type: none"> wszyscy pacjenci w badaniu otrzymywali wstrzyknięcia co 2 tygodnie każdy z uczestników otrzymał 12 dawek przypisanego leczenia w ciągu 26-tygodni badania w celu utrzymania zaślepienia placebo podawano w dwóch wstrzyknięciach każde o objętości 1 ml w tę samą kończynę górną
Leczenie dozwolone	<ul style="list-style-type: none"> leczenie schorzeń współistniejących z wyjątkiem z zastosowaniem leków określonych jako zabronione profilaktyka krótkoterminowa ataków HAE, jeśli było to medycznie wskazane leczenie AEs występujących w trakcie badania
Leczenie ataków	Leczenie ataków choroby było prowadzone zgodnie ze standardami obowiązującymi w danym ośrodku. Możliwe leczenie: inhibitor C1 dopełniacza, ikatybant lub ekalantyd.
Leczenie zabronione	Rutynowe leczenie zapobiegawcze, inhibitory konwertazy angiotensyny, egzogenne estrogeny, androgeny, jakiegokolwiek leki/technologie oceniane w badaniach klinicznych

1 w niniejszej analizie uwzględniono wyniki wyłącznie dla grupy chorych otrzymujących lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tyg. lub w dawce 300 mg co 4 tyg., ponieważ jest to dawkowanie zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

5.4 Wiarygodność zewnętrzna – zgodność z programem lekowym







[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

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

TAKHZYRO
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

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

5.5 Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności lanadelumabu była oparta o ocenę częstości i rodzaju występujących ataków HAE. Raportowanie ataków, ich ocena przez badaczy oraz gromadzenie danych na ich temat odbywało się zgodnie z protokołem HAARP (*HAE Attack Assessment and Reporting Procedures*) – personel badawczy został przeszkolony w tym zakresie przed rozpoczęciem skryningu.

W czasie trwania badania *HELP* chorzy lub ich opiekunowie byli poinstruowani, aby raportować szczegółowo ataki HAE w czasie nieprzekraczającym 72 godziny od ich wystąpienia. W przypadku pacjentów, którzy nie byli zdolni do zgłoszenia przebytego ataku, zgłoszenia dokonywał członek rodziny lub inna osoba posiadająca szczegółową wiedzę o przebyтым ataku. Istniała również możliwość zastosowania urządzeń monitorujących ataki HAE (*memory aids*), jeśli było to pożądane przez pacjenta. Cotygodniową komunikację pacjenta z personelem badawczym (w tym dotyczącą ataków HAE) dokumentowano w postaci elektronicznych opisów przypadków (eCRF, z ang. *electronic case report form*).

W celu potwierdzenia ataku musiał on spełniać przynajmniej jedno z poniższych kryteriów:

- obrzękowy obrzęk – obrzęk skórny obejmujący kończynę, twarz, szyję i/lub okolice moczowopłciowe,
- obrzęk jamy brzusznej – ból w obrębie jamy brzusznej z/bez rozdęcia, nudności, wymioty lub biegunka,
- obrzęk krtani – stridor, duszność, trudności w mówieniu, trudności w połykaniu, zaciśnięcie gardła lub obrzęk języka, podniebienia, języczka lub krtani.

Pomimo stwierdzenia powyższych objawów badacz miał prawo do nieuznania ataku, jeśli istniały przesłanki silnie przeczące diagnozie ataku HAE, np. objawy nie wskazywały na atak o podłożu wrodzonym, czas trwania ataku przekraczał okres charakterystyczny dla ataku HAE lub istniało podejrzenie odmiennej etiologii ataku.

Aby zaklasyfikować atak jako nowe, kolejne zdarzenie objawy musiały wystąpić przynajmniej 24 godziny po ustąpieniu objawów wcześniejszego ataku.

W opisie skuteczności przedstawiono wyniki dla najdłuższego z okresów obserwacji (od 0 do 182 dnia), a wyniki dla pozostałych okresów (od 14 do 182 dnia oraz od 70 do 182 dnia, a także od 0-69 dnia), jeśli były dostępne, przedstawiono jedynie w formie tabelarycznej. W przypadku, gdy były dostępne

dotatkowe wyniki dla ocenianych punktów końcowych np. analizy w podgrupach w opisie skuteczności uwzględniono jedynie grupy wyróżnione w oparciu o kluczowe parametry tj. wyjściowe stosowanie rutynowego leczenia zapobiegawczego, częstość ataków HAE lub typ HAE, natomiast pozostałe analizy umieszczono w załączniku.

5.5.1.1 Średnia liczba ataków HAE

Średnia liczba ataków HAE przypadająca na 26-tygodniowy okres leczenia (dni 0-182) stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *HELP*. W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano również średnią liczbę ataków HAE w okresie od 14 dni po rozpoczęciu leczenia, w ramach zaplanowanej analizy *post-hoc* w okresie od 70 dnia do 182 dnia trwania próby *HELP* (okres ten opisywano jak okres leczenia ustabilizowanego, *steady state*). Dodatkowo, w doniesieniu konferencyjnym *Maurer 2019* przedstawiono również wyniki z okresu do rozpoczęcia okresu ustabilizowanego, a więc w czasie 0-69 dni. Dane odnalezione w publikacji *Banerji 2018* oraz w abstraktach doniesień konferencyjnych *Johnston 2018*, *Banerji 2018a* oraz *Maurer 2019* zestawiono poniżej. Odnalezione również doniesienie konferencyjne *Cicardi 2019*, gdzie zaprezentowano również całkowitą liczbę ataków w okresie obserwacji – dane te zestawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Tabela 13. Średnia liczba ataków HAE; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*.

LANA 300 mg e2w (N = 27)	LANA 300 mg e4w (N = 29)	PBO (N = 41)	LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
średnia (95% CI) ^{1,2}	średnia (95% CI) ^{1,2}	średnia (95% CI) ^{1,2}	MD (95% CI), p ³	RR (95% CI), p ^{2,4}	MD (95% CI), p ³	RR (95% CI), p ^{2,4}
ogółem⁵						
Dni 0-182						
0,26 (0,14; 0,46)	0,53 (0,36; 0,77)	1,97 (1,64; 2,36)	-1,71 (-2,09; -1,33), p < 0,001	0,13 (0,07; 0,24), p < 0,001	-1,44 (-1,84; -1,04), p < 0,001	0,27 (0,18; 0,41), p < 0,001
Dni 14-182						
0,22 (0,12; 0,41)	0,49 (0,33; 0,73)	1,99 (1,65; 2,39)	-1,77 (-2,16; -1,38), p < 0,001	0,11 (0,06; 0,21), p < 0,001	-1,50 (-1,91; -1,09), p < 0,001	0,25 (0,16; 0,38), p < 0,001
Dni 70-182						
0,16 (0,07; 0,35)	0,37 (0,22; 0,60)	1,88 (1,54; 2,30)	-1,72 (-2,12; -1,33), p < 0,001	0,09 (0,04; 0,19), p < 0,001	-1,52 (-1,93; -1,11), p < 0,001	0,19 (0,12; 0,33), p < 0,001
Dni 0-69						
0,41 (bd.)	0,76 (bd.)	2,04 (bd.)	% zmniejszenie vs PBO (95% CI):			

TAKHZYRO
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

LANA 300 mg e2w (N = 27)	LANA 300 mg e4w (N = 29)	PBO (N = 41)	LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
średnia (95% CI) ^{1,2}	średnia (95% CI) ^{1,2}	średnia (95% CI) ^{1,2}	MD (95% CI), p ³	RR (95% CI), p ^{2,4}	MD (95% CI), p ³	RR (95% CI), p ^{2,4}
			-80,1 (-88,8; -64,8); p < 0,001		-62,8 (-75,4; -43,6); p < 0,001	
pacjenci wyjściowo stosujący rutynowe leczenie zapobiegawcze C1-INH⁶						
0,5 (bd.)	0,7 (bd.)	2,9 (bd.)	bd.	bd.	bd.	bd.

RR wskaźnik częstości (z ang. *rate ratio*);

1 średnia modelowana; liczba ataków w miesiącu [w ciągu 4 tygodni];

2 wyniki modelu regresji Poissona uwzględniającego nadmierne rozproszenie, z grupą leczenia oraz znormalizowaną wyjściową częstością ataków jako efektami stałymi oraz logarytmem czasu obserwacji dla każdego chorego jako zmienną przesunięcia (*offset*); wartości p względem placebo (test Walda);

3 wartości oszacowane na podstawie nieliniowej funkcji parametrów modelu; wartości p względem placebo (test Walda);

4 wartości p skorygowane ze względu na zastosowane porównania wielokrotne;

5 zgodnie z danymi zaprezentowanymi przez autorów doniesienia konferencyjnego *Banerji 2018* w grupie LANA 300 mg e2w odnotowano istotne statystycznie średnie procentowane zmniejszenie częstości ataków HAE w porównaniu do PBO, o 86,9% (95% CI: 76,2; 92,8), p < 0,001;

6 dane zaprezentowane w doniesieniu konferencyjnym *Johnston 2018*; łącznie 60 chorych stosowało wyjściowo leczenie zapobiegawcze C1-INH.

LANA 300 mg e2w vs PBO

W trakcie okresu leczenia (dni 0-182) odnotowano średnio 0,26 (95% CI: 0,14; 0,46) ataków HAE/miesiąc w grupie LANA 300 mg e2w i 1,97 (95% CI: 1,64; 2,36) ataków HAE/miesiąc w grupie PBO. Różnica średnich pomiędzy grupą LANA 300 mg e2w a grupą PBO wyniosła -1,71 (95% CI: -2,09; -1,33), p < 0,001, co świadczy o znamienym zmniejszeniu częstości wystąpienia ataków HAE w trakcie leczenia lanadelumabem. Wartość wskaźnika częstości (*rate ratio*) wyniosła RR = 0,13 (95% CI: 0,07; 0,24), p < 0,001. Oznacza to, że częstość występowania ataków HAE zostaje zredukowana o 87%.

LANA 300 mg e4w vs PBO

Średnia częstość występowania ataków HAE/miesiąc w trakcie obserwacji (dni 0-182) wyniosła 0,53 (95% CI: 0,36; 0,77) w ramieniu LANA 300 mg e4w i 1,97 (95% CI: 1,64; 2,36) w ramieniu PBO. Odnotowano istotne statystycznie różnice średnich pomiędzy grupą LANA 300 mg e4w a grupą PBO, MD = -1,44 (95% CI: -1,84; -1,04), p < 0,001. Wartość wskaźnika częstości (*rate ratio*) wyniosła RR = 0,27 (95% CI: 0,18; 0,41), p < 0,001, co oznacza, że częstość występowania ataków HAE została zredukowana o 73%.

Jak podali autorzy doniesienia konferencyjnego *Johnston 2018*, wśród pacjentów wyjściowo stosujących rutynowe leczenie zapobiegawcze C1-INH, średnia częstość ataków wyniosła 0,5 ataku/miesiąc w grupie LANA 300 mg e2w, 0,7 ataków/miesiąc LANA 300 mg e4w i 2,9 ataków w grupie PBO. Częstość ataków HAE uległa istotnemu statystycznie zmniejszeniu, wśród chorych wyjściowo stosujących

rutynowe leczenie zapobiegawcze C1-INH ($p < 0,001$); podobny efekt był zbliżony wśród pacjentów wyjściowo niestosujących rutynowego leczenia zapobiegawczego. Dodatkowa analiza przeprowadzona w doniesieniu *Maurer 2019* wskazuje na korzystny efekt lanadelumabu występujący już na początku terapii – istotną poprawę ataków obserwowano już w ciągu pierwszych 14 dni terapii, i utrzymywała się ona w dalszym czasie leczenia na stałym poziomie.

5.5.1.1.1 Średnia liczba ataków HAE – analizy w podgrupach

W suplemencie publikacji *Banerji 2018* przedstawiono ocenę średniej liczby ataków HAE przypadających na 26-tygodniowy okres leczenia (dni 0-182) w predefiniowanych podgrupach wyróżnionych m.in. z uwagi na: stosowanie rutynowego leczenia zapobiegawczego ataków HAE przed włączeniem do badania oraz liczbę ataków HAE odnotowaną w okresie wprowadzającym (*run-in*). Dane te zestawiono poniżej. Pozostałe dane dla podgrup wyróżnionych w suplemencie publikacji *Banerji 2018* oraz w abstraktach doniesień konferencyjnych *Busse 2019*, *Banerji 2019* oraz *Zanichelli 2018* zamieszczono w załączniku.

Tabela 14. Średnia liczba ataków HAE – analizy w podgrupach; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*.

LANA 300 mg e2w (N = 27)		LANA 300 mg e4w (N = 29)		PBO (N = 41)		LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
n	średnia (95% CI) ^{1,2}	n	średnia (95% CI) ^{1,2}	n	średnia (95% CI) ^{1,2}	MD (95% CI), p ³	RR (95% CI), p ²	MD (95% CI), p ³	RR (95% CI), p ²
pacjenci stosujący rutynowe leczenie zapobiegawcze									
14	0,31 (0,16; 0,62)	20	0,59 (0,38; 0,92)	24	2,15 (1,70; 2,71)	-1,84 (-2,37; -1,30), p < 0,001	0,14 (0,07; 0,30), p < 0,001	-1,56 (-2,12; -1,00), p < 0,001	0,27 (0,17; 0,45), p < 0,001
pacjenci niestosujący rutynowego leczenia zapobiegawczego									
13	0,20 (0,07; 0,60)	9	0,39 (0,18; 0,87)	17	1,76 (1,30; 2,38)	-1,56 (-2,14; -0,98), p < 0,001	0,11 (0,04; 0,36), p < 0,001	-1,37 (-1,96; -0,78), p < 0,001	0,22 (0,10; 0,51), p < 0,001
liczba ataków w okresie wprowadzającym 1 do <2 ataków/miesiąc									
7	0,07 (0,01; 0,47)	9	0,18 (0,07; 0,51)	12	0,94 (0,63; 1,41)	-0,87 (-1,28; -0,47), p < 0,001	0,07 (0,01; 0,52), p = 0,009	-0,76 (-1,18; -0,33), p < 0,001	0,20 (0,07; 0,58), p = 0,003
liczba ataków w okresie wprowadzającym 2 do <3 ataków/miesiąc									
6	0,25 (0,10; 0,61)	5	0,49 (0,25; 0,99)	8	2,14 (1,64; 2,80)	-1,89 (-2,50; -1,28), p < 0,001	0,12 (0,05; 0,30), p < 0,001	-1,65 (-2,31; -0,99), p < 0,001	0,23 (0,11; 0,48), p < 0,001

LANA 300 mg e2w (N = 27)		LANA 300 mg e4w (N = 29)		PBO (N = 41)		LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
n	średnia (95% CI) ^{1,2}	n	średnia (95% CI) ^{1,2}	n	średnia (95% CI) ^{1,2}	MD (95% CI), p ³	RR (95% CI), p ²	MD (95% CI), p ³	RR (95% CI), p ²
liczba ataków w okresie wprowadzającym ≥3 ataków/miesiąc									
14	0,38 (0,18; 0,81)	15	0,79 (0,49; 1,29)	21	2,71 (2,12; 3,46)	-2,33 (-3,05; -1,61), p < 0,001	0,14 (0,06; 0,31), p < 0,001	-1,92 (-2,67; -1,17), p < 0,001	0,29 (0,17; 0,50), p < 0,001

RR wskaźnik częstości (z ang. *rate ratio*); * obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 średnia modelowana; liczba ataków w miesiącu [w ciągu 4 tygodni];

2 wyniki modelu regresji Poissona uwzględniającego nadmierne rozproszenie, z grupą leczenia oraz znormalizowaną wyjściową częstością ataków jako efektami stałymi oraz logarytmem czasu obserwacji dla każdego chorego jako zmienną przesunięcia (*offset*); wartości p względem placebo (test Walda), niedopasowane;

3 wartości oszacowane na podstawie nieliniowej funkcji parametrów modelu; wartości p względem placebo (test Walda).

W doniesieniu konferencyjnym *Busse 2019*, przedstawiającym wyniki w podgrupie chorych w wieku 12 do < 18 lat podano jedynie, że średnia częstość ataków HAE w okresie leczenia wśród pacjentów randomizowanych do grup LANA 300 mg e2w, LANA 300 mg e4w i PBO wyniosła odpowiednio 0,306 (SD: 0,433) ataków/miesiąc, 0,304 (SD: 0,263) ataków/miesiąc i 0,917 (SD: 0,992) ataków/miesiąc.

LANA 300 mg e2w vs PBO

Istotny statystycznie wpływ terapii lanadelumabem w dawce 300 mg podawanym co 2 tygodnie w porównaniu do placebo odnotowany w analizie głównej utrzymywał się we wszystkich predefiniowanych podgrupach.

LANA 300 mg e4w vs PBO

Podobnie, znamienne różnice średnich częstości występowania ataków HAE pomiędzy grupami LANA 300 mg e4w w porównaniu do PBO odnotowano dla wszystkich analizowanych podgrup.

Dodatkowo w abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Banerji 2019* przedstawiono średnią procentową zmianę częstości ataków HAE względem placebo w podgrupach wyróżnionych z uwagi na typ HAE oraz występowanie ataków o charakterze obrzęku krtani w wywiadzie.

Tabela 15. Średnia procentowa zmiana częstości ataków HAE – analizy w podgrupach; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*.

LANA 300 mg e2w (N = 27)		LANA 300 mg e4w (N = 29)		PBO (N = 41)		LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
n	średnia częstość ataków/miesiąc	n	średnia częstość ataków/miesiąc	n	średnia częstość ataków/miesiąc	średnia procentowa zmiana (95% CI)	średnia procentowa zmiana (95% CI)	średnia procentowa zmiana (95% CI)	średnia procentowa zmiana (95% CI)
HAE typu I									

TAKHZYRO
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

LANA 300 mg e2w (N = 27)		LANA 300 mg e4w (N = 29)		PBO (N = 41)		LANA 300 mg e2w vs PBO	LANA 300 mg e4w vs PBO
n	średnia częstość ataków/miesiąc	n	średnia częstość ataków/miesiąc	n	średnia częstość ataków/miesiąc	średnia procentowa zmiana (95% CI)	średnia procentowa zmiana (95% CI)
bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	-87,8% (bd.)	-73,4% (bd.)
HAE typu II							
bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	-69,8% (bd.)	-60,1% (bd.)
ataki o charakterze obrzęku krtani w wywiadzie: tak							
bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	-85,7% (bd.)	-64,2% (bd.)
ataki o charakterze obrzęku krtani w wywiadzie: nie							
bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	-88,0% (bd.)	-85,8% (bd.)

Jak zaznaczyli autorzy doniesienia konferencyjnego *Banerji 2019* u chorych leczonych LANA 300 mg e2w lub LANA 300 mg e4w odnotowano klinicznie istotną i utrzymującą się redukcję częstości ataków HAE, niezależnie od charakterystyk klinicznych pacjentów.

5.5.1.2 Średnia liczba ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego

Jednym z drugorzędowych punktów końcowych w badaniu *HELP* była ocena częstości ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego przypadających na 26-tygodniowy okres leczenia (dni 0-182). Dane odnalezione w publikacji *Banerji 2018* zestawiono poniżej. Dodatkowo, w doniesieniu konferencyjnym *Maurer 2019* przedstawiono informacje o liczbie opisywanych ataków w początkowym okresie leczenia (dni 0-69).

Tabela 16. Średnia liczba ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*.

LANA 300 mg e2w (N = 27)	LANA 300 mg e4w (N = 29)	PBO (N = 41)	LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
średnia (95% CI) ^{1,2}	średnia (95% CI) ^{1,2}	średnia (95% CI) ^{1,2}	MD (95% CI), p ³	RR (95% CI), p ^{2,4}	MD (95% CI), p ³	RR (95% CI), p ^{2,4}
dni 0-182						
0,21 (0,11; 0,40)	0,42 (0,28; 0,65)	1,64 (1,34; 2,00)	-1,43 (-1,78; -1,07), p < 0,001	0,13 (0,07; 0,25), p < 0,001	-1,21 (-1,58; -0,85), p < 0,001	0,26 (0,16; 0,41), p < 0,001
dni 0-69						
0,33 (bd.)	0,61 (bd.)	1,66 (bd.)	% zmniejszenie vs PBO (95% CI): -80,4 (-89,7; -62,8); p < 0,001		% zmniejszenie vs PBO (95% CI): -63,1 (-76,7; -41,5); p < 0,001	

RR wskaźnik częstości (z ang. *rate ratio*);

1 liczba ataków w miesiącu [w ciągu 4 tygodni];

2 wyniki modelu regresji Poissona uwzględniającego nadmierne rozproszenie, z grupą leczenia oraz znormalizowaną wyjściową częstością ataków jako efektami stałymi oraz logarytmem czasu obserwacji dla każdego chorego jako zmienną przesunięcia (*offset*); wartości p względem placebo (test Walda);

3 wartości oszacowane na podstawie nieliniowej funkcji parametrów modelu; wartości p względem placebo (test Walda);

4 wartości p skorygowane ze względu na zastosowane porównania wielokrotne.

LANA 300 mg e2w vs PBO

Ataki HAE wymagające leczenia ratunkowego występowały ze średnią częstością 0,21/miesiąc (95% CI: 0,11; 0,40) w ramieniu LANA 300 mg e2w oraz 1,64/miesiąc (95% CI: 1,34; 2,00) w ramieniu PBO. Odnotowane różnice średnich pomiędzy grupą LANA 300 mg e2w a grupą PBO były znamienne statystycznie, MD = -1,43 (95% CI: -1,78; -1,07), $p < 0,001$. Wartość wskaźnika częstości (*rate ratio*) wyniosła RR = 0,13 (95% CI: 0,07; 0,25), $p < 0,001$, co oznacza zmniejszenie częstości ataków o 87%.

LANA 300 mg e4w vs PBO

W trakcie 26-tygodniowego okresu leczenia w grupie LANA 300 mg e4w odnotowano średnio 0,42 (95% CI: 0,28; 0,65) ataków HAE wymagające leczenia ratunkowego na miesiąc i 1,64 (95% CI: 1,34; 2,00) w grupie PBO. Obserwowana różnica średnich pomiędzy grupami była istotna statystycznie i wyniosła -1,21 (95% CI: -1,58; -0,85), $p < 0,001$. Wartość wskaźnika częstości (*rate ratio*) wyniosła RR = 0,26 (95% CI: 0,16; 0,41), $p < 0,001$, co oznacza zmniejszenie częstości ataków o 74%.

Korzystny efekt leczenia lanadelumabem obserwowany był już w trakcie początkowego okresu terapii (dni 0-69): obserwowano w nim istotne zmniejszenie częstości ataków wymagających leczenia o 80% w porównaniu leku podawanego co 2 tygodnie do placebo, oraz o 63% w porównaniu leku podawanego co 4 tygodnie do placebo.

5.5.1.3 Średnia liczba ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Ocena częstości występowania ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego stanowiła (w okresie od dnia 0 do 182) kolejny z drugorzędowych punktów końcowych w badaniu *HELP* (dane przedstawiono w *Banerji 2018*). Dane te zestawiono poniżej.

Tabela 17. Średnia liczba ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*.

LANA 300 mg e2w (N = 27)	LANA 300 mg e4w (N = 29)	PBO (N = 41)	LANA 300 mg e2w vs PBO ⁵		LANA 300 mg e4w vs PBO ⁵	
średnia (95% CI) ^{1,2}	średnia (95% CI) ^{1,2}	średnia (95% CI) ^{1,2}	MD (95% CI), p ³	RR (95% CI), p ^{2,4}	MD (95% CI), p ³	RR (95% CI), p ^{2,4}
dni 0-182						
0,20 (0,11; 0,39)	0,32 (0,20; 0,53)	1,22 (0,97; 1,52)	-1,01 (-1,32; -0,71),	0,17 (0,08; 0,33),	-0,89 (-1,20; -0,58),	0,27 (0,16; 0,46),

TAKHZYRO
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

LANA 300 mg e2w (N = 27)	LANA 300 mg e4w (N = 29)	PBO (N = 41)	LANA 300 mg e2w vs PBO ⁵		LANA 300 mg e4w vs PBO ⁵	
średnia (95% CI) ^{1,2}	średnia (95% CI) ^{1,2}	średnia (95% CI) ^{1,2}	MD (95% CI), p ³	RR (95% CI), p ^{2,4}	MD (95% CI), p ³	RR (95% CI), p ^{2,4}
			p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
dni 0-69						
0,31 (bd.)	0,48 (bd.)	1,33 (bd.)	% zmniejszenie vs PBO (95% CI): -76,5 (-88,2; -53,0); p < 0,001		% zmniejszenie vs PBO (95% CI): -64,3 (-79,4; -37,9); p < 0,001	

RR wskaźnik częstości (z ang. *rate ratio*);

1 liczba ataków w miesiącu [w ciągu 4 tygodni];

2 wyniki modelu regresji Poissona uwzględniającego nadmierne rozproszenie, z grupą leczenia oraz znormalizowaną wyjściową częstością ataków jako efektami stałymi oraz logarytmem czasu obserwacji dla każdego chorego jako zmienną przesunięcia (*offset*); wartości p względem placebo (test Walda);

3 wartości oszacowane na podstawie nieliniowej funkcji parametrów modelu; wartości p względem placebo (test Walda);

4 wartości p skorygowane ze względu na zastosowane porównania wielokrotne;

5 w abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Banerji 2018a* przedstawiono dane dotyczące procentowej zmiany średnich częstości ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO wyniosła ona 83,4% (95% CI: 67,1; 91,6).

LANA 300 mg e2w vs PBO

W trakcie całego okresu leczenia (dni 0-182) występowanie ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego odnotowywano ze średnią miesięczną częstością na poziomie 0,20 (95% CI: 0,11; 0,39) oraz 1,22 (95% CI: 0,97; 1,52) ataków, odpowiednio dla grupy LANA 300 mg e2w oraz PBO. Różnica średnich pomiędzy grupami LANA 300 mg e2w oraz PBO wyniosła -1,01 (95% CI: -1,32; -0,71), p < 0,001, co świadczy o znamienym zmniejszeniu częstości wystąpienia ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w trakcie leczenia lanadelumabem.

LANA 300 mg e4w vs PBO

Średnia częstość występowania ataku HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego na miesiąc w trakcie całego okresu obserwacji badania (dni 0-182) wyniosła 0,32 (95% CI: 0,20; 0,53) w ramieniu LANA 300 mg e4w i 1,22 (95% CI: 0,97; 1,52) w ramieniu PBO. Odnotowano istotne statystycznie różnice średnich pomiędzy grupą LANA 300 mg e4w a grupą PBO, MD = -0,89 (95% CI: -1,20; -0,58), p < 0,001. Wartość wskaźnika częstości (*rate ratio*) wyniosła RR = 0,27 (95% CI: 0,16; 0,46), p < 0,001.

Dodatkowo, w abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Banerji 2018a* przedstawiono dane dotyczące częstości występowania ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w okresie od dnia 70 do 182, natomiast wyniki w początkowym okresie leczenia (dni 0-69) odnaleziono w doniesieniu konferencyjnym *Maurer 2019*. Dane te zestawiono poniżej.

Tabela 18. Częstość ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w okresie od 0 do 69 dnia oraz 70 do 182 dnia; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*.

LANA 300 mg e2w (N = 26)	LANA 300 mg e4w (N = 29)	PBO (N = 41)	LANA 300 mg e2w vs PBO	LANA 300 mg e4w vs PBO
średnia (95% CI)	średnia (95% CI)	średnia (95% CI)	średnia procentowa zmiana (95% CI)	średnia procentowa zmiana (95% CI)
dni 0-69				
0,31 (bd.)	0,48 (bd.)	1,33 (bd.)	-76,5 (-88,2; -53,0); p < 0,001	-64,3 (-79,4; -37,9); p < 0,001
dni 70-182				
bd.	bd.	bd.	-88,4 (-95,4; -70,8)	bd.

LANA 300 mg e2w vs PBO

Zarówno w początkowym okresie leczenia (0-69 dnia), jak i w okresie od 70 do 182 dnia w grupie LANA 300 mg e2w odnotowano średnie procentowe zmniejszenie częstości ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego względem PBO, które było istotne statystycznie: odpowiednio -76,5 (95% CI: -88,2; -53,0) oraz -88,4 (95% CI: -95,4; -70,8).

LANA 300 mg e4w vs PBO

Wynik dla tego porównania odnaleziono jedynie w doniesieniu konferencyjnym *Maurer 2019*. W początkowym okresie (do 69 dnia) obserwowano istotne zmniejszenie częstości ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w porównaniu do placebo: redukcja o 64,3% (95% CI: 37,9%; 79,4%).

5.5.1.4 Odpowiedź na leczenie

W ramach predefiniowanych analiz eksploracyjnych w badaniu *HELP* oceniano odpowiedź na leczenie jako zmniejszenie częstości ataków HAE w stosunku do wartości obserwowanej w trakcie okresu wprowadzającego (*run-in*), odpowiednio o $\geq 50\%$, $\geq 70\%$ i $\geq 90\%$. W doniesieniu konferencyjnym *Maurer 2019* przedstawiono dodatkową analizę dla wczesnego okresu leczenia w badaniu (dni 0-69), w której wyróżniono dodatkowo zmniejszenie częstości ataków o $\geq 60\%$ oraz $\geq 80\%$. Dane dotyczące tego punktu końcowego zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Liczba pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*.

LANA 300 mg e2w		LANA 300 mg e4w		PBO		LANA 300 mg e2w vs PBO			LANA 300 mg e4w vs PBO		
N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	różnica częstości (95% CI), p ¹	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	różnica częstości (95% CI), p ¹	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Dni 0-182											
zmniejszenie częstości ataków HAE o ≥50%											
27	27 (100)	29	29 (100)	41	13 (31,7)	68,3 (47,9; 83,8), p < 0,001	3,06 (1,96; 4,76) p < 0,0001	0,68 (0,53; 0,83) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001	68,3 (48,1; 82,9), p < 0,001	3,06 (1,97; 4,76) p < 0,0001	0,68 (0,53; 0,83) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001
zmniejszenie częstości ataków HAE o ≥70%											
27	24 (88,9)	29	22 (75,9)	41	4 (9,8)	79,1 (60,0; 91,6), p < 0,001	9,11 (3,56; 23,33) p < 0,0001	0,79 (0,64; 0,94) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001	66,1 (45,2; 82,1), p < 0,001	7,78 (3,00; 20,17) p < 0,0001	0,66 (0,48; 0,84) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001
zmniejszenie częstości ataków HAE o ≥90%											
27	18 (66,7)	29	16 (55,2)	41	2 (4,9) ²	61,8 (39,5; 78,8), p < 0,001	13,67 (3,45; 54,20) p = 0,0002	0,62 (0,43; 0,81) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001	50,3 (27,7; 68,8), p < 0,001	11,31 (2,81; 45,45) p = 0,0006	0,50 (0,31; 0,70) NNT = 2 (2; 4) p < 0,0001
Dni 0-69											
zmniejszenie częstości ataków HAE o ≥50%											
27	27 (100)	29	25 (86,2)	41	11 (26,8)	bd.	3,59 (2,19; 5,88) p < 0,0001	0,73 (0,59; 0,88) NNH=2 (2; 2) p < 0,0001	bd.	3,21 (1,90; 5,44) p < 0,0001	0,59 (0,41; 0,78) NNH=2 (2; 3) p < 0,0001
zmniejszenie częstości ataków HAE o ≥60%											
27	26 (96,3)	29	22 (75,9)	41	11 (26,8)	bd.	3,59 (2,15; 5,98) p < 0,0001	0,69 (0,54; 0,85) NNH=2 (2; 2) p < 0,0001	bd.	2,83 (1,64; 4,88) p = 0,0002	0,49 (0,28; 0,70) NNH=3 (2; 4) p < 0,0001
zmniejszenie częstości ataków HAE o ≥70%											
27	22 (81,5)	29	19 (65,5)	41	11 (26,8)	bd.	3,04 (1,78; 5,19) p < 0,0001	0,55 (0,35; 0,75) NNH=2 (2; 3) p < 0,0001	bd.	2,44 (1,38; 4,32) p = 0,0022	0,39 (0,17; 0,61) NNH=3 (2; 6) p = 0,0006
zmniejszenie częstości ataków HAE o ≥80%											
27	19 (70,4)	29	16 (55,2)	41	5 (12,2)	bd.	5,77 (2,45; 13,60) p < 0,0001	0,58 (0,38; 0,78) NNH=2 (2; 3)	bd.	4,52 (1,87; 10,96) p = 0,0008	0,43 (0,22; 0,64) NNH=3 (2; 5)

TAKHZYRO
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczyń neruchomych

LANA 300 mg e2w		LANA 300 mg e4w		PBO		LANA 300 mg e2w vs PBO			LANA 300 mg e4w vs PBO		
N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	różnica częstości (95% CI), p ¹	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	różnica częstości (95% CI), p ¹	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
						p < 0,0001			p < 0,0001		
zmniejszenie częstości ataków HAE o ≥90%											
27	14 (51,9)	29	13 (44,8)	41	4 (9,8)	bd.	5,31 (1,96; 14,44) p = 0,0011	0,42 (0,21; 0,63) NNH=3 (2; 5) p < 0,0001	bd.	4,59 (1,67; 12,68) p = 0,0032	0,35 (0,15; 0,55) NNH=3 (2; 7) p = 0,0007
Dni 70-182											
zmniejszenie częstości ataków HAE o ≥50%											
26 ³	26 (100)	bd.	bd.	37 ¹	13 (35,1%)	bd.	2,76 (1,79; 4,25) p < 0,0001	0,65 (0,49; 0,81) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001	bd.	bd.	bd.
zmniejszenie częstości ataków HAE o ≥70%											
26 ³	24 (92,3)	bd.	bd.	37 ¹	4 (10,8)	bd.	8,54 (3,36; 21,69) p < 0,0001	0,81 (0,67; 0,96) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001	bd.	bd.	bd.
zmniejszenie częstości ataków HAE o ≥90%											
26 ³	21 (80,8%)	bd.	bd.	37 ¹	2 (5,4%)	bd.	14,94 (3,83; 58,27) p < 0,0001	0,75 (0,59; 0,92) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001	bd.	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 wartości względem placebo oszacowane przy pomocy testu dokładnego Fischera; różnica częstości obliczona zgodnie ze wzorem: (częstość ataków w okresie wprowadzającym – częstość ataków w okresie leczenia) / częstość ataków w okresie wprowadzającym, pomnożona przez 100;

2 autorzy doniesienia konferencyjnego *Maurer 2018a* raportowali inny odsetek pacjentów z grupy PBO uzyskujących zmniejszenie częstości ataków HAE o ≥90% - 4,1% (n = 2);

3 w analizie nie uwzględniono chorych, którzy zostali wykluczeni z badania przed 70 dniem.

LANA 300 mg e2w vs PBO

W trakcie 26-tygodniowego okresu leczenia w grupie LANA 300 mg e2w u 100% pacjentów odnotowano co najmniej 50% zmniejszenie częstości ataków, natomiast w grupie placebo zmniejszenie takie wystąpiło u 31,7% chorych. Korzyść względna wyniosła RB = 3,06 (95% CI: 1,96; 4,76), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), p < 0,0001. Tak niska wartość NNT wskazuje na dużą siłę interwencji – aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy w danym czasie leczenia lanadelumabem należy podać 2 chorych.

TAKHZYRO
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Podobnie istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami LANA 300 mg e2w i PBO odnotowano dla prawdopodobieństwa zmniejszenia częstości ataków o co najmniej 70% i 90%, odpowiednio RB = 9,11 (95% CI: 3,56; 23,33), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), $p < 0,0001$ i RB = 13,67 (95% CI: 3,45; 54,20), NNT = 2 (95% CI: 2; 3), $p = 0,0002$.

LANA 300 mg e4w vs PBO

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie było znamienne wyższe podczas terapii LANA 300 mg e4w w porównaniu do PBO dla każdego z wyznaczonych progów zmniejszenia częstości ataków tj. zmniejszenia o $\geq 50\%$, RB = 3,06 (95% CI: 1,97; 4,76), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), $p < 0,0001$; zmniejszenia o $\geq 70\%$, RB = 7,78 (95% CI: 3,00; 20,17), NNT = 2 (95% CI: 2; 3), $p < 0,0001$ oraz zmniejszenia o $\geq 90\%$, RB = 11,31 (95% CI: 2,81; 45,45), NNT = 2 (95% CI: 2; 4), $p = 0,0006$. W każdym przypadku, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy w danym czasie leczeniu lanadelumabem należy poddać 2 chorych.

Wyniki doniesienia konferencyjnego *Maurer 2019* wskazują, że już w pierwszym okresie badania (w dniach 0-69) obserwowano istotne zmniejszenie częstości ataków wśród chorych leczonych lanadelumabem w porównaniu do placebo, w tym istotne różnice w zmniejszeniu częstości ataków o $\geq 90\%$.

5.5.1.5 Liczba pacjentów bez ataków HAE

Jednym z predefiniowanych punktów końcowych o charakterze eksploracyjnym była ocena odsetka pacjentów, u których w 26-tygodniowym okresie nie wystąpiły ataki HAE. Dodatkowo, jedna z zaplanowanych analiz *post-hoc* obejmowała ocenę odsetka pacjentów, u których w okresie od 70 do 182 dnia badania *HELP* nie wystąpiły ataki HAE. Dodatkowo, w doniesieniu konferencyjnym *Maurer 2019* przedstawiono analizę odsetka pacjentów bez ataków w początkowym okresie leczenia (dni 0-9). Dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 20. Liczba pacjentów bez ataków HAE; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*.

LANA 300 mg e2w		LANA 300 mg e4w		PBO		LANA 300 mg e2w vs PBO			LANA 300 mg e4w vs PBO		
N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	różnica częstości (95% CI), p^1	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	różnica częstości (95% CI), p^1	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Dni 0-182											
27	12	29	9	41	1	42,0	18,22 (2,51;	0,42	28,6	12,72	0,29

LANA 300 mg e2w		LANA 300 mg e4w		PBO		LANA 300 mg e2w vs PBO			LANA 300 mg e4w vs PBO		
N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	różnica częstości (95% CI), p ¹	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	różnica częstości (95% CI), p ¹	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	(44,4)		(31,0)		(2,4)	(18,1; 61,8), p < 0,001	132,15) p = 0,0041	(0,23; 0,61) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001	(5,0; 50,0), p = 0,001	(1,70; 95,01) p = 0,0132	(0,11; 0,46) NNT = 4 (3; 10) p = 0,0014
Dni 0-69											
27	13 (48,1%)	29	11 (37,9%)	41	3 (7,30)	bd	6,58 (2,07; 20,94) p = 0,0014	0,41 (0,20; 0,61) NNH=3 (2; 5) p < 0,0001	bd	5,18 (1,59; 16,95) p = 0,0065	0,31 (0,11; 0,50) NNH=4 (3; 9) p = 0,0020
Dni 70-182											
26	20 (76,9)	29	13 (44,8)	37	1 (2,7)	74,2 (53,6; 88,6), p < 0,001	28,46 (4,07; 199,00) p = 0,0007	0,74 (0,57; 0,91) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001	42,1 (18,6; 62,2), p < 0,001	16,59 (2,30; 119,53) p = 0,0053	0,42 (0,23; 0,61) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

1 wartości względem placebo oszacowane przy pomocy testu dokładnego Fischera.

LANA 300 mg e2w vs PBO

Prawdopodobieństwo braku ataku w trakcie 26-tygodniowego okresu leczenia było znamienne wyższe w grupie LANA 300 mg e2w w porównaniu z grupą PBO, 44,4% vs 2,4%, RB = 18,22 (95% CI: 2,51; 132,15), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), p = 0,0041. Aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy w danym czasie leczenia lanadelumabem w dawce 300 mg e2w należy poddać 3 chorych.

LANA 300 mg e4w vs PBO

Podobnie istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami LANA 300 mg e4w i PBO odnotowano dla prawdopodobieństwa braku ataku w dniach od 0 do 182, 31,0% vs 2,4%, RB = 12,72 (95% CI: 1,70; 95,01), NNT = 4 (95% CI: 3; 10), p = 0,0132. Aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy w danym czasie leczenia lanadelumabem w dawce 300 mg e4w należy poddać 4 chorych.

Korzystny efekt lanadelumabu odnotowano już w początkowych dniach leczenia – w okresie 0-69 dni prawdopodobieństwo pozostania wolnym od ataku było istotnie wyższe w grupach lanadelumabu w porównaniu do placebo: niemal 7-krotnie wyższe wśród pacjentów leczonych lanadelumabem co 2 tygodnie, oraz około 5-krotnie wyższe w grupie otrzymującej lanadelumab co 4 tygodnie.

5.5.1.6 Średnia liczba dni bez ataków HAE

Kolejnym z punktów końcowych o charakterze eksploracyjnym była ocena liczby dni w miesiącu bez ataków HAE, tj. dni kalendarzowych bez ataku HAE potwierdzonego przez badacza. Wyniki dotyczące tego punktu końcowego zebrano poniżej.

Tabela 21. Średnia liczba dni bez ataków HAE; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*.

LANA 300 mg e2w	LANA 300 mg e4w	PBO	LANA 300 mg e2w vs PBO	LANA 300 mg e4w vs PBO
średnia (SD)	średnia (SD)	średnia (SD)	MD (95% CI), p ¹	MD (95% CI), p ¹
27,3 (1,3)	26,9 (1,3)	22,6 (4,4)	4,7 (3,2; 6,2), p < 0,001	4,3 (2,8; 5,8), p < 0,001

¹ wartości względem placebo oszacowane przy pomocy testu t; wartości oszacowane na podstawie danych źródłowych nieznacznie się różnią, dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: MD = 4,70 (95% CI: 3,27; 6,13), p < 0,0001, dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: MD = 4,30 (95% CI: 2,87; 5,73), p < 0,0001 co może wynikać z zastosowanej metody obliczeń.

LANA 300 mg e2w vs PBO

U pacjentów leczonych LANA 300 mg e2w odnotowano średnio 27,3 (SD: 1,3) dni/miesiąc bez ataku HAE, podczas gdy w grupie PBO średnio 22,6 (SD: 4,4) dni/miesiąc. Różnica średnich pomiędzy grupami była istotna statystycznie, MD = 4,7 (95% CI: 3,2; 6,2), p < 0,001.

LANA 300 mg e4w vs PBO

Również dla drugiej z dawek lanadelumabu odnotowano istotne statystycznie różnice w średniej liczbie dni w miesiącu bez ataków HAE, LANA 300 mg e4w vs PBO 26,9 (SD: 1,3) dni/miesiąc vs 22,6 (SD: 4,4) dni/miesiąc, MD = 4,3 (95% CI: 2,8; 5,8), p < 0,001.

5.5.1.7 Liczba pacjentów z atakami HAE obejmującymi poszczególne obszary ciała

Innym z punktów końcowych o charakterze eksploracyjnym była ocena liczby chorych doświadczających ataków HAE obejmujących poszczególne obszary ciała: obrzęk obwodowy, obrzęk jamy brzusznej, obrzęk krtani w okresie od 0 do 182 dnia badania *HELP*. Dane przedstawione w suplemencie publikacji *Banerji 2018* zebrano poniżej.

Tabela 22. Liczba pacjentów z atakami HAE obejmującymi poszczególne obszary ciała; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*.

LANA 300 mg e2w			LANA 300 mg e4w			PBO		LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO		
N	n (%)	liczba ataków	N	n (%)	liczba ataków	N	n (%)	liczba ataków	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
ataki ogółem												
27	15 (55,6%)	46	29	20 (69,0%)	105	41	40 (97,6)	572	0,57 (0,40; 0,80) p = 0,0012	-0,42 (-0,61; -0,23) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001	0,71 (0,55; 0,91) p = 0,0063	-0,29 (-0,46; -0,11) NNT = 4 (3; 10) p = 0,0014
atak o charakterze obrzęku jamy brzusznej												
27	9 (33,3)	23	29	17 (58,6)	78	41	35 (85,4)	245	0,39 (0,23; 0,68) p = 0,0008	-0,52 (-0,73; -0,31) NNT = 2 (2; 4) p < 0,0001	0,69 (0,49; 0,96) p = 0,0260	-0,27 (-0,48; -0,06) NNT = 4 (3; 18) p = 0,0123
atak o charakterze obrzęku krtani												
27	3 (11,1)	3	29	1 (3,4)	1	41	8 (19,5)	11	0,57 (0,17; 1,96) p = 0,3714	-0,08 (-0,25; 0,09) p = 0,3316	0,18 (0,02; 1,34) p = 0,0932	-0,16 (-0,30; -0,02) p = 0,0228
atak o charakterze obrzęku obwodowego												
27	9 (33,3)	20	29	12 (41,4)	26	41	37 (90,2)	316	0,37 (0,21; 0,64) p = 0,0003	-0,57 (-0,77; -0,37) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001	0,46 (0,29; 0,72) p = 0,0006	-0,49 (-0,69; -0,29) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

LANA 300 mg e2w vs PBO

Stosowanie LANA 300 mg e2w związane było ze znamienym zmniejszeniem odsetka chorych doświadczających jakiegokolwiek ataku HAE w porównaniu do placebo, 55,6% vs 97,6%, RR = 0,57 (95% CI: 0,40; 0,80), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), p = 0,0012. W grupie LANA 300 mg e2w w porównaniu z grupą PBO znamienne rzadziej występowały również ataki o charakterze obrzęku jamy brzusznej, 33,3% vs

85,4%, RR = 0,39 (95% CI: 0,23; 0,68), NNT = 2 (95% CI: 2; 4), p = 0,0008 oraz o charakterze obrzęku obwodowego, 33,3% vs 90,2%, RR = 0,37 (95% CI: 0,21; 0,64), NNT = 2 (95% CI: 2; 3), p = 0,0003. Wśród pacjentów stosujących LANA 300 mg e2w rzadziej odnotowywano również ataki o charakterze obrzęku krtani, 11,1% vs 19,5%, RR = 0,57 (95% CI: 0,17; 1,96), p = 0,3714 (różnice nieistotne statystycznie).

LANA 300 mg e4w vs PBO

W ramieniu LANA 300 mg e4w vs PBO znamienne rzadziej odnotowywano jakiegokolwiek ataki HAE, 69,0% vs 97,6%, RR = 0,71 (95% CI: 0,55; 0,91), NNT = 4 (95% CI: 3; 10), p = 0,0063. Wśród pacjentów z grupy LANA 300 mg e4w istotnie statystycznie rzadziej raportowano ataki o charakterze obrzęku jamy brzusznej, 58,6% vs 85,4%, RR = 0,69 (95% CI: 0,49; 0,96), NNT = 4 (95% CI: 3; 18), p = 0,0260 oraz o charakterze obrzęku obwodowego, 41,4% vs 90,2%, RR = 0,46 (95% CI: 0,29; 0,72), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), p = 0,0006. W grupie LANA 300 mg e4w rzadziej odnotowywano również ataki o charakterze obrzęku krtani, 3,4% vs 19,5%, RR = 0,18 (0,02; 1,34), p = 0,0932 (różnice nieistotne statystycznie).

5.5.1.8 Liczba pacjentów z atakami HAE wg kategorii nasilenia

Autorzy publikacji *Banerji 2018* przedstawili również w ramach analizy eksploracyjnej informacje o odsetkach chorych, u których wystąpiły ataki HAE zgrupowane wg kategorii nasilenia: łagodne, umiarkowane lub ciężkie, w okresie od 0 do 182 dnia, od 0 do 69 dnia (doniesienie *Maurer 2019*) oraz w okresie od 70 do 182 dnia. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 23. Liczba pacjentów z atakami HAE wg kategorii nasilenia; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*.

LANA 300 mg e2w		LANA 300 mg e4w		PBO		LANA 300 mg e2w vs PBO			LANA 300 mg e4w vs PBO		
N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	różnica częstości (95% CI), p ¹	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	różnica częstości (95% CI), p ¹	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Dni 0-182											
ataki o nasileniu łagodnym											
27	3 (11,1)	29	6 (20,7)	41	1 (2,4)	8,7 (-15,6; 32,0), p = 0,29	4,56 (0,50; 41,54) p = 0,1788	0,09 (-0,04; 0,21) p = 0,1828	18,3 (5,4; 40,6) ² , p = 0,02	8,48 (1,08; 66,75) p = 0,0422	0,18 (0,03; 0,34) NNH = 6 (3; 37) p = 0,0209

LANA 300 mg e2w		LANA 300 mg e4w		PBO		LANA 300 mg e2w vs PBO			LANA 300 mg e4w vs PBO		
N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	różnica częstości (95% CI), p ¹	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	różnica częstości (95% CI), p ¹	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
ataki o nasileniu umiarkowanym											
27	10 (37,0)	29	10 (34,5)	41	25 (61,0)	-23,9 (-46,7; 0,7), p = 0,08	0,61 (0,35; 1,05) p = 0,0753	-0,24 (-0,47; 0,00) p = 0,0464	-26,5 (-48,2; -2,5), p = 0,05	0,57 (0,32; 0,99) p = 0,0454	-0,26 (-0,49; -0,04) NNT = 4 (3; 28) p = 0,0231
ataki o nasileniu ciężkim											
27	2 (7,4)	29	4 (13,8)	41	14 (34,1)	-26,7 (-48,9; -2,8), p = 0,02	0,22 (0,05; 0,88) p = 0,0324	-0,27 (-0,44; -0,09) NNT = 4 (3; 11) p = 0,0028	-20,4 (-42,5; 3,5), p = 0,09	0,40 (0,15; 1,10) p = 0,0769	-0,20 (-0,40; -0,01) p = 0,0376
Dni 0-69											
ataki o nasileniu łagodnym											
27	4 (14,8)	29	6 (20,7)	41	2 (4,9)	bd	3,04 (0,60; 15,44) p = 0,1807	0,10 (-0,05; 0,25) p = 0,1922	bd	4,24 (0,92; 19,55) p = 0,0638	0,16 (0,00; 0,32) p = 0,0550
ataki o nasileniu umiarkowanym											
27	8 (29,6)	29	9 (31,0)	41	9 (22,0)	bd	0,45 (0,24; 0,84) p = 0,0118	-0,36 (-0,59; -0,14) NNH=3 (2; 8) p = 0,0016	bd	0,47 (0,26; 0,85) p = 0,0118	-0,35 (-0,57; -0,13) NNH=3 (2; 8) p = 0,0021
ataki o nasileniu ciężkim											
27	2 (7,4)	29	3 (10,3)	41	9 (22,0)	bd	0,34 (0,08; 1,44) p = 0,1429	-0,15 (-0,31; 0,02) p = 0,0760	bd	0,47 (0,14; 1,59) p = 0,2257	-0,12 (-0,28; 0,05) p = 0,1766
Dni 70-182											
ataki o nasileniu łagodnym											
26	2 (7,7)	29	4 (13,8)	37	2 (5,4)	2,3 (-22,6; 26,9), p > 0,99	1,42 (0,21; 9,46) p = 0,7151	0,02 (-0,10; 0,15) p = 0,7214	8,4 (-16,0; 31,7), p = 0,39	2,55 (0,50; 12,98) p = 0,2589	0,08 (-0,06; 0,23) p = 0,2573
ataki o nasileniu umiarkowanym											
26	3 (11,5)	29	10 (34,5)	37	24 (64,9)	-53,3 (-72,1; -29,8), p < 0,001	0,18 (0,06; 0,53) p = 0,0019	-0,53 (-0,73; -0,34) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001	-30,4 (-52,2; -5,9), p = 0,03	0,53 (0,31; 0,93) p = 0,0256	-0,30 (-0,54; -0,07) NNT = 4 (2; 14) p = 0,0101
ataki o nasileniu ciężkim											
26	1 (3,8)	29	2 (6,9)	37	10 (27,0)	-23,2 (-46,3; 2,1), p = 0,02	0,14 (0,02; 1,04) p = 0,0552	-0,23 (-0,39; -0,07) p = 0,0048	-20,1 (-42,9; 4,2), p = 0,05	0,26 (0,06; 1,08) p = 0,0627	-0,20 (-0,37; -0,03) p = 0,0205

TAKHZYRO
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 wartości względem placebo oszacowane przy pomocy testu dokładnego Fischera;

2 w publikacji oryginalnej przedstawiono wartość 18,3 (95% CI: -5,4; 40,6), jednak wartość p świadczy o istotności statystycznej uzyskanych wyników, więc w niniejszej analizie przyjęto, że był to błąd i posługiwano się wartością 18,3 (95% CI: 5,4; 40,6).

LANA 300 mg e2w vs PBO

W grupie LANA 300 mg e2w w porównaniu do grupy PBO częściej występowały ataki o nasileniu łagodnym, 11,1% vs 2,4%, jednak odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie, RR = 4,56 (95% CI: 0,50; 41,54), p = 0,1788.

Częstość występowania ataków o nasileniu umiarkowanym była niższa podczas terapii LANA 300 mg e2w vs PBO, 37,0% vs 60,0%, RR = 0,61 (95% CI: 0,35; 1,05), p = 0,0753 (różnice nieistotne statystycznie). Terapia LANA 300 mg e2w w porównaniu do PBO prowadziła do zmiennego zmniejszenia ryzyka wystąpienia ataków o nasileniu ciężkim, 7,4% vs 34,1%, RR = 0,22 (95% CI: 0,05; 0,88), NNT = 4 (95% CI: 3; 11), p = 0,0324. Aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy w danym czasie leczenia lanadelumabem w dawce 300 mg e2w należy poddać 4 chorych.

LANA 300 mg e4w vs PBO

Terapia LANA 300 mg e4w w porównaniu PBO prowadziła do znamienego zwiększenia ryzyka wystąpienia ataków o nasileniu łagodnym, 20,7% vs 2,4%, RR = 8,48 (95% CI: 1,08; 66,75), NNH = 6 (95% CI: 3; 37), p = 0,0422.

Z kolei w przypadku ataków o nasileniu umiarkowanym odnotowano istotny statystycznie spadek odsetka chorych doświadczających tego typu zdarzeń w grupie LANA 300 mg e4w w porównaniu do grupy PBO, 37,0% vs 61,0%, RR = 0,57 (95% CI: 0,32; 0,99), NNT = 4 (95% CI: 3; 28), p = 0,0454. Aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy w danym czasie leczenia lanadelumabem w dawce 300 mg e4w należy poddać 4 chorych. Podobnie, częstość występowania ataków o nasileniu ciężkim była niższa podczas terapii LANA 300 mg e4w vs PBO, 7,4% vs 34,1%, RR = 0,40 (95% CI: 0,15; 1,10), p = 0,0769 (różnice nieistotne statystycznie).

W początkowym okresie leczenia (0-69 dni) ryzyko wystąpienia zarówno łagodnych, jak i ciężkich ataków nie różniło się istotnie pomiędzy grupami lanadelumabu a placebo, przy czym liczbowo łagodne ataki występowały częściej wśród chorych otrzymujących aktywne leczenie, natomiast ciężkie - rzadziej w porównaniu z placebo. Istotne różnice odnotowano natomiast w ryzyku wystąpienia umiarkowanych ataków, które występowały istotnie rzadziej podczas terapii lanadelumabem.

5.5.1.9 Średnia liczba ataków HAE zagrażających życiu (*high-morbidity*)

Innym punktem końcowym o charakterze eksploracyjnym była ocena częstości występowania ataków HAE zagrażających życiu (*high-morbidity*) w okresie leczenia (dni 0-182). Atak taki definiowano jako jakiegokolwiek atak spełniający którekolwiek z kryteriów: o nasileniu ciężkim, o charakterze obrzęku krtań, istotny hemodynamicznie (ciśnienie skurczowe < 90, konieczność dożylnego podania płynów lub przebiegające z omdleniem lub bliskie omdlenia) lub skutkujący hospitalizacją (z wyjątkiem hospitalizacji < 24 godzin). Dane dotyczące tego punktu końcowego podsumowano poniżej.

Tabela 24. Średnia liczba ataków HAE zagrażających życiu; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie HELP.

LANA 300 mg e2w (N = 27)	LANA 300 mg e4w (N = 29)	PBO (N = 41)	LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
średnia (95% CI) ^{1,2}	średnia (95% CI) ^{1,2}	średnia (95% CI) ^{1,2}	MD (95% CI), p ^{3,4}	RR (95% CI), p ²	MD (95% CI), p ^{3,4}	RR (95% CI), p ²
0,03 (0,01; 0,13)	0,03 (0,01; 0,12)	0,22 (0,14; 0,35)	-0,19 (-0,30; -0,07), p = 0,001	0,15 (0,04; 0,65), p = 0,01	-0,19 (-0,30; -0,08), p < 0,001	0,14 (0,03; 0,58), p = 0,007

RR wskaźnik częstości (z ang. *rate ratio*);

1 liczba ataków w miesiącu [w ciągu 4 tygodni];

2 wyniki modelu regresji Poissona uwzględniającego nadmierne rozproszenie, z grupą leczenia oraz znormalizowaną wyjściową częstością ataków jako efektami stałymi oraz logarytmem czasu obserwacji dla każdego chorego jako zmienną przesunięcia (*offset*); wartości p względem placebo (test Walda);

3 wartości oszacowane na podstawie nieliniowej funkcji parametrów modelu; wartości p względem placebo (test Walda);

4 inne dane raportowano w abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Bernstein 2018*; średnia częstość ataków (SD) o dużej chorobowości w grupach LANA 300 mg e2w, LANA 300 mg e4w i PBO wyniosła odpowiednio 0,06 (0,19) ataku/miesiąc; 0,03 (0,08) ataku/miesiąc i 0,29 (0,58) ataku/miesiąc, średnia procentowa zmiana względem grupy PBO wyniosła w grupie LANA 300 mg e2w 84,7% (95% CI: 96,4; 35,1) a w grupie LANA 300 mg e4w 86,3 (95% CI: 96,8; 42,1).

LANA 300 mg e2w vs PBO

Ataki HAE występowały ze średnią częstością 0,03 (95% CI: 0,01; 0,13) ataków HAE zagrażających życiu/miesiąc w ramieniu LANA 300 mg e2w oraz 0,22 (95% CI: 0,14; 0,35) takich ataków w grupie PBO. Odnotowane różnice średnich pomiędzy grupami LANA 300 mg e2w vs PBO były znamienne, MD = -0,19 (95% CI: -0,30; -0,07), p = 0,001. Wartość wskaźnika częstości (*rate ratio*) wyniosła RR = 0,15 (95% CI: 0,04; 0,65), p = 0,01, co oznacza zmniejszenie częstości o 85%.

LANA 300 mg e4w vs PBO

W trakcie 26-tygodniowego okresu leczenia odnotowano średnio 0,03 (95% CI: 0,01; 0,12) ataków HAE zagrażających życiu /miesiąc w grupie LANA 300 mg e4w i 0,22 (95% CI: 0,14; 0,35) takich ataków w grupie PBO. Obserwowana różnica średnich pomiędzy grupami była istotna statystycznie i wyniosła

MD = -0,19 (95% CI: -0,30; -0,08), $p < 0,001$. Wartość wskaźnika częstości (*rate ratio*) wyniosła RR = 0,14 (95% CI: 0,03; 0,58), $p = 0,007$, co oznacza zmniejszenie częstości o 86%.

5.5.1.10 Leczenie ratunkowe stosowane w czasie ataku HAE

W suplemencie publikacji *Banerji 2018* zamieszczono informacje na temat leczenia na żądanie stosowanego w czasie ataków HAE w okresie leczenia (dni 0-182). Dodatkowo, w abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Banerji 2018a* zamieszczono informacje na temat częstości stosowania leczenia na żądanie podawanego w czasie ataków HAE w okresie leczenia w okresie od 70 do 182 dnia badania *HELP*, natomiast w doniesieniu *Cicardi 2019* – w całym okresie leczenia (0-182). Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Leczenie ratunkowe stosowane w czasie ataku HAE

Tabela 25. Leczenie ratunkowe stosowane w czasie ataku HAE; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*.

LANA 300 mg e2w			LANA 300 mg e4w			PBO			LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
N	n (%)	liczba ataków	N	n (%)	liczba ataków	N	n (%)	liczba ataków	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
jakiegokolwiek rodzaj leczenia na żądanie^{1,2}												
27	12 (44,4)	38	29	16 (55,2)	87	41 (97,6)	40	506	0,46 (0,30; 0,70) $p = 0,0003$	-0,53 (-0,72; -0,34) NNT = 2 (2; 3) $p < 0,0001$	0,57 (0,41; 0,79) $p = 0,0008$	-0,42 (-0,61; -0,24) NNT = 3 (2; 5) $p < 0,0001$

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

1 żadnemu pacjentowi z rozważanych grup nie podawano świeżo mrożonego osocza jako leczenia stosowanego na żądanie;

2 w abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Banerji 2018a* przedstawiono dane dotyczące procentowej zmiany średnich częstości leczenia na żądanie; dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO wyniosła ona 86,7% (95% CI: 73,8; 93,3).

LANA 300 mg e2w vs PBO

W ramieniu LANA 300 mg e2w w porównaniu do PBO odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie odsetka chorych wymagających zastosowania jakiegokolwiek leczenia na żądanie w czasie ataku HAE, RR = 0,46 (95% CI: 0,30; 0,70), NNT = 2 (95% CI: 2; 3), $p = 0,0003$.

LANA 300 mg e4w vs PBO

Wśród pacjentów stosujących LANA 300 mg e4w znamienne mniej chorych wymagało podania jakiegokolwiek leczenia na żądanie w czasie ataku HAE w porównaniu do PBO, RR = 0,57 (95% CI: 0,41; 0,79), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), $p = 0,0008$.

Częstość leczenia na żądanie stosowanego w czasie ataku HAE

Informacje o częstości leczenia na żądanie stosowanego w czasie ataku HAE uzyskano z dwóch doniesień konferencyjnych – w *Cicardi 2019* przedstawiono dane dla okresu 0-182 dni leczenia, natomiast w doniesieniu *Banerji 2018a* w okresie 70-182 dni.

Tabela 26. Częstość leczenia na żądanie stosowanego w czasie ataku HAE w okresie od 0 do 182 dnia oraz od 70 do 182 dnia; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie HELP.

LANA 300 mg e2w (N = 27)	LANA 300 mg e4w (N = 29)	PBO (N = 41)	LANA 300 mg e2w vs PBO	LANA 300 mg e4w vs PBO
średnia (95% CI)	średnia (95% CI)	średnia (95% CI)	średnia procentowa zmiana (95% CI)	średnia procentowa zmiana (95% CI)
Dni 0-182				
0,27 (bd.)	0,48 (bd.)	0,27 (bd.)	-86,7 (-93,3; -73,8); p < 0,001	-76,4 (-85,6; -61,4); p < 0,001
Dni 70-182				
bd.	bd.	bd.	-92,5 (-97,1; -80,0)	bd.

LANA 300 mg e2w vs PBO

W grupie LANA 300 mg e2w odnotowano średnie procentowe zmniejszenie częstości stosowania leczenia na żądanie względem PBO o 86,7% (95% CI: 73,8%; 93,3%) w całym okresie leczenia oraz o 92,5% (95% CI: 80,0%; 97,1%) (p < 0,001 dla obu przypadków).

LANA 300 mg e4w vs PBO

W porównania lanadelumabu podawanego co 4 tygodnie z placebo, w całym okresie leczenia również odnotowano istotne procentowe zmniejszenie częstości stosowania leczenia na żądanie – w grupie aktywnego leczenia w porównaniu z placebo zmniejszenie to wyniosło 76,4% (95% CI: 61,4%; 85,6%) i było znamienne statystycznie (p < 0,001).

5.5.1.11 Leczenie wspomagające stosowane w czasie ataku HAE

Autorzy publikacji *Banerji 2018* w suplemencie zamieścili również informacje na temat leczenia wspomagającego stosowanego w czasie ataku HAE w okresie leczenia (dni 0-182). Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 27. Leczenie wspomagające stosowane w czasie ataku HAE; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*.

LANA 300 mg e2w			LANA 300 mg e4w			PBO			LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
N	n (%)	liczba ataków	N	n (%)	liczba ataków	N	n (%)	liczba ataków	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
jakiegokolwiek leczenie wspomagające												
27	1 (3,7)	2	29	2 (6,9)	8	41	13 (31,7)	30	0,12 (0,02; 0,84) p = 0,0331	-0,28 (-0,44; -0,12) NNT = 4 (3; 9) p = 0,0006	0,22 (0,05; 0,89) p = 0,0340	-0,25 (-0,42; -0,08) NNT = 5 (3; 13) p = 0,0042
dożylna podaż płynów												
27	1 (3,7)	1	29	1 (3,4)	1	41	2 (4,9)	2	0,76 (0,07; 7,97) p = 0,8184	-0,01 (-0,11; 0,09) p = 0,8126	0,71 (0,07; 7,43) p = 0,7726	-0,01 (-0,11; 0,08) p = 0,7646
leczenie bólu												
27	0	0	29	2 (6,9)	8	41	10 (24,4)	20	0,07 (0,00; 1,17) p = 0,0644	-0,24 (-0,38; -0,10) p = 0,0006	0,28 (0,07; 1,20) p = 0,0860	-0,17 (-0,34; -0,01) p = 0,0327
podanie leków przeciwwymiotnych												
27	1 (3,7)	1	29	1 (3,4)	1	41	3 (7,3)	8	0,51 (0,06; 4,62) p = 0,5460	-0,04 (-0,14; 0,07) p = 0,5077	0,47 (0,05; 4,31) p = 0,5051	-0,04 (-0,14; 0,07) p = 0,4649
inne												
27	1 (3,7)	1	29	1 (3,4)	1	41	4 (9,8)	7	0,38 (0,04; 3,22) p = 0,3743	-0,06 (-0,18; 0,05) p = 0,3041	0,35 (0,04; 3,00) p = 0,3406	-0,06 (-0,18; 0,05) p = 0,2719

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

LANA 300 mg e2w vs PBO

Wśród pacjentów leczonych LANA 300 mg e2w w porównaniu do chorych z ramienia PBO odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie prawdopodobieństwa konieczności zastosowania jakiegokolwiek leczenia wspomagającego, RR = 0,12 (95% CI: 0,02; 0,84), NNT = 4 (95% CI: 3; 9), p = 0,0331.

W przypadku pozostałych analizowanych terapii wspomagających (konieczności dożylnego podania płynów, leczenia bólu, podania leków przeciwwymiotnych lub innych terapii) odsetek pacjentów,

u których występowała konieczność ich zastosowania był niższy w ramieniu LANA 300 mg e2w w porównaniu do PBO, jednak odnotowane różnice nie były statystycznie znamienne.

LANA 300 mg e4w vs PBO

Ryzyko względne konieczności zastosowania jakiegokolwiek leczenia wspomagającego było istotnie statystycznie niższe podczas terapii LANA 300 mg e4w w porównaniu do PBO, RR = 0,22 (95% CI: 0,05; 0,89), NNT = 5 (95% CI: 3; 13), p = 0,0340. Podobnie jak w przypadku dawkowania LANA 300 mg e2w, podanie co 4 tygodnie wiązało się z niższym odsetkiem chorych wymagających zastosowania leczenia wspomagającego polegającego na dożylnym podaniu płynów, leczeniu bólu, podaniu leków przeciwymiotnych lub zastosowaniu innych terapii, jednak odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

5.5.1.12 Średni czas trwania ataku HAE

W ramach predefiniowanych analiz eksploracyjnych w badaniu *HELP* oceniano wpływ stosowanego leczenia na czas trwania ataków HAE. W suplementie publikacji *Banerji 2018* odnaleziono dane dotyczące średniego czasu trwania ataku HAE mierzonego w godzinach w okresie leczenia (0-182 dni) oraz dane dotyczące odsetków chorych doświadczających ataków HAE skategoryzowanych z uwagi na czas ich trwania: < 12 godzin, 12-24 godziny, > 24 godzin i nie przekraczających 48 godzin oraz > 48 godzin. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Średni czas trwania ataku HAE

Tabela 28. Średni czas trwania ataku HAE; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*.

LANA 300 mg e2w (N = 15)	LANA 300 mg e4w (N = 20)	PBO (N = 40)	LANA 300 mg e2w vs PBO	LANA 300 mg e4w vs PBO
średnia ¹ (SD) [godzin]	średnia ¹ (SD) [godzin]	średnia ¹ (SD) [godzin]	MD (95% CI), p ²	MD (95% CI), p ²
26,6 (22,73)	26,0 (21,10)	33,5 (23,41)	-6,9 (-21,2; 7,4), p = 0,330	-7,4 (-19,5; 4,7), p = 0,222

1 średni czas trwania ataku stanowi wartość uśrednioną dla każdego z pacjentów (w obliczeniach uwzględniono jedynie chorych z atakami, odpowiednio n = 15 w grupie LANA 300 mg e2w, n = 20 w grupie LANA 300 mg e4w i n = 40 w grupie PBO);

2 wartości względem placebo oszacowane przy pomocy testu t; wartości oszacowane na podstawie danych źródłowych nieznacznie się różnią, dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: MD = -6,90 (-20,50; 6,70), p = 0,3200, dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: MD = -7,50 (-19,25; 4,25), p = 0,2111.

LANA 300 mg e2w vs PBO

Średni czas trwania ataku w grupie LANA 300 mg e2w był krótszy niż w grupie PBO, odpowiednio 26,6 (SD: 22,73) godzin vs 33,5 (SD: 23,41) godzin, ale odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były znamienne, MD = 6,9 (95% CI: -21,2; 7,4), p = 0,330.

LANA 300 mg e4w vs PBO

Również w ramieniu LANA 300 mg e4w raportowano krótszy czas trwania ataku HAE niż w grupie PBO, 26,0 (SD: 21,10) godzin vs 33,5 (SD: 23,41) godzin. Odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były jednak istotne statystycznie, MD = -7,4 (95% CI: -19,5; 4,7), p = 0,222.

Liczba pacjentów z atakami HAE wg czasu trwania

Tabela 29. Liczba pacjentów z atakami HAE wg czasu trwania; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*.

LANA 300 mg e2w		LANA 300 mg e4w		PBO		LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<12 godzin									
27	5 (18,5)	29	6 (20,7)	41	8 (19,5)	0,95 (0,35; 2,60) p = 0,9189	-0,01 (-0,20; 0,18) p = 0,9185	1,06 (0,41; 2,73) p = 0,9033	0,01 (-0,18; 0,20) p = 0,9038
12-24 godziny									
27	3 (11,1)	29	6 (20,7)	41	10 (24,4)	0,46 (0,14; 1,51) p = 0,1973	-0,13 (-0,31; 0,04) p = 0,1415	0,85 (0,35; 2,07) p = 0,7181	-0,04 (-0,23; 0,16) p = 0,7135
>24 do 48 godzin									
27	4 (14,8)	29	6 (20,7)	41	12 (29,3)	0,51 (0,18; 1,41) p = 0,1916	-0,14 (-0,34; 0,05) p = 0,1427	0,71 (0,30; 1,67) p = 0,4275	-0,09 (-0,29; 0,12) p = 0,4071
>48 godzin									
27	3 (11,1)	29	2 (6,9)	41	10 (24,4)	0,46 (0,14; 1,51) p = 0,1973	-0,13 (-0,31; 0,04) p = 0,1415	0,28 (0,07; 1,20) p = 0,0860	-0,17 (-0,34; -0,01) p = 0,0327

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

LANA 300 mg e2w vs PBO

Odsetki chorych, u których odnotowano wystąpienie ataku HAE były niższe w grupie LANA 300 mg e2w vs PBO w każdej z wyznaczonych kategorii czasu trwania ataku, jednak oszacowane różnice ryzyka względnego wystąpienia ataku HAE o danym czasie trwania nie osiągnęły znamiennej statystycznej.

LANA 300 mg e4w vs PBO

Podobnie dla drugiej z dawek lanadelumabu generalnie obserwowano trend wskazujący na zmniejszenie odsetka pacjentów doświadczających ataków HAE w ramieniu LANA 300 mg e4w w porównaniu do PBO (z wyjątkiem ataków o czasie trwania do 12 godzin, w przypadku których częstość w grupach LANA 300 mg e4w i PBO wyniosła odpowiednio 20,7% vs 19,5%), jednak odnotowane prawdopodobieństwo wystąpienia ataku HAE o danym czasie trwania nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami.

Należy jednak zauważyć, że wszystkie przedstawione powyżej analizy miały charakter eksploracyjny, a wydzielone podgrupy chorych charakteryzowały się niską liczebnością, co ma niewątpliwy wpływ na jakość przeprowadzonego oszacowania statystycznego, zmniejszając siłę efektu interwencji. We wszystkich przypadkach liczba chorych doświadczających ataków HAE w poszczególnych kategoriach czasu ich trwania była niższa w ramionach otrzymujących lanadelumab w porównaniu do ramienia kontrolnego.

5.5.1.13 Rutynowe leczenie zapobiegawcze lanadelumabem w profilaktyce przedzabiegowej

W odnalezionym abstrakcie konferencyjnym z 2019 roku – *Staubach 2019* – przedstawiono skuteczność stosowania profilaktyki krótkoterminowej (STP, z ang. *short-term prophylaxis*) przedzabiegowo w trakcie rutynowego leczenia zabiegawczego lanadelumabem. Ocena objęła dane z badania *HELP*, oraz dane z *HELP OLE* zebrane pomiędzy 26 maja 2016 roku, a 1 września 2017 roku. Oceniano ryzyko wystąpienia ataku podczas procedury inwazyjnej wśród pacjentów w trakcie rutynowego leczenia zabiegawczego lanadelumabem w podgrupach wyróżnionych pod względem zastosowanej wcześniej krótkoterminowej profilaktyki okołozabiegowej (*Staubach 2019*). Za atak związany z procedurą uznano taki, który pojawił się w czasie do 7 dni od wykonanego zabiegu. W tabeli poniżej przedstawiono uzyskane wyniki.

Tabela 30. Rutynowe leczenie zapobiegawcze lanadelumabem w profilaktyce przedzabiegowej; STP vs brak STP; badanie *HELP* (*Staubach 2019*).

Wystąpienie ataku HAE okołozabiegowo	STP, n (%) N = 12	brak STP, n (%) N = 15	p
Wystąpienie ataku	4 (33,3)	3 (20,0)	-
Brak ataku	8 (66,7)	12 (80,0)	0,662

STP profilaktyka krótkoterminowa (z ang. *short-term prophylaxis*).

TAKHZYRO
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

W badaniu *HELP* 18 pacjentów leczonych lanadelumabem zostało poddanych ogółem 27 inwazyjnym procedurom podczas trwania próby. Spośród 12 procedur, podczas których zastosowano profilaktykę okołozabiegową, w 8 (66,7%) przypadkach nie zaobserwowano wystąpienia ataku. Wśród 15 procedur, podczas których nie zastosowano STP w 12 (80,0%) nie wystąpił atak HAE. Zaobserwowano że prawdopodobieństwo uniknięcia ataku podczas inwazyjnej procedury medycznej było podobne w przypadku zastosowania STP, jak i przy jej braku (różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie osiągnęły istotności statystycznej, $p = 0,662$). Wobec powyższego, wydaje się, że zastosowanie krótkotrwałej profilaktyki okołozabiegowej nie wpływa istotnie na zmniejszenie ryzyka wystąpienia ataku wśród pacjentów w trakcie rutynowego leczenia zapobiegawczego lanadelumabem. Wskazuje to na możliwość rezygnacji z STP przed zabiegiem u tych pacjentów.

5.5.1.14 Jakość życia

5.5.1.14.1 Zmiana wyniku kwestionariusza AE-QoL

W 26-tygodniowym okresie leczenia (dni 0-182) oceniano zmianę wyniku kwestionariusza *Angioedema Quality of Life* (AE-QoL) – w głównej publikacji *Banerji 2018* przedstawiono informacje o zmianie wyniku całkowitego tego kwestionariusza, natomiast w doniesieniu konferencyjnym *Jain 2019* przedstawiono wartości wyjściowe oceny według tego kwestionariusza, oraz dodatkowo wyniki w podskali funkcjonowania. Kwestionariusz składa się z 17 elementów, z których każdy jest oceniany w skali od 0 (najlepszy wynik) do 100 (najgorszy wynik) (*Nordenfelt 2017*). Dane przedstawione w publikacji *Banerji 2018* oraz w doniesieniu konferencyjnym *Jain 2019* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 31. Zmiana wyniku całkowitego kwestionariusza AE-QoL; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*.

LANA 300 mg e2w (N = 26)		LANA 300 mg e4w (N = 27)		PBO (N = 38)		LANA 300 mg e2w vs PBO	LANA 300 mg e4w vs PBO
średnia (SD) wyjściowa	średnia zmiana (95% CI) ¹	średnia (SD) wyjściowa	średnia zmiana (95% CI) ¹	średnia (SD) wyjściowa	średnia zmiana (95% CI) ¹	MD (95% CI), p ²	MD (95% CI), p ²
Wynik całkowity							
43,8 (16,8)	-21,29 (-28,21; -14,37)	47,5 (21,9)	-17,38 (-24,17; -10,58)	42,8 (17,5)	-4,72 (-10,46; 1,02)	-16,57 (-28,53; -4,62), p = 0,003	-12,66 (-24,51; -0,80), p = 0,03

LANA 300 mg e2w (N = 26)		LANA 300 mg e4w (N = 27)		PBO (N = 38)		LANA 300 mg e2w vs PBO	LANA 300 mg e4w vs PBO
średnia (SD) wyjściowa	średnia zmiana (95% CI) ¹	średnia (SD) wyjściowa	średnia zmiana (95% CI) ¹	średnia (SD) wyjściowa	średnia zmiana (95% CI) ¹	MD (95% CI), p ²	MD (95% CI), p ²
Podskala funkcjonowania (<i>Jain 2019</i>), średnie zmiany (SD)							
43,1 (24,1)	-36,0 (22,3)	44,5 (24,4)	-24,3 (22,7)	43,2 (24,8)	-5,4 (22,7)	-30,60 (-41,81; - 19,39)*; p < 0,0001	-18,90 (-30,10; - 7,70)*; p = 0,0009

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 średnia najmniejsza różnica kwadratów zmiany wyniku w stosunku do wartości wyjściowej;

2 p względem placebo; analiza kowariancji dla testów post-hoc dla par związanych (test Tukeya-Kramera).

LANA 300 mg e2w vs PBO

W trakcie 26-tygodniowego okresu leczenia LANA 300 mg e2w odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia (zmniejszenie ogólnego wyniku AE-QoL) w porównaniu do grupy PBO, MD = -16,57 (95% CI: -28,53; -4,62), p = 0,003. Istotną poprawę obserwowano również w podskali funkcjonowania w porównaniu do PBO: MD = -30,60 (95% CI: -41,81; -19,39); p < 0,0001.

LANA 300 mg e4w vs PBO

Podobnie dla drugiej z dawek LANA 300 mg e4w odnotowano znamienne większe zmniejszenie średniego wyniku kwestionariusza AE-QoL w porównaniu do placebo, świadczące o poprawie jakości życia, MD = -12,66 (95% CI: -24,51; -0,80), p = 0,03. Dodatkowo, odnotowano również istotną poprawę wyniku podskali funkcjonowania w porównaniu do PBO: -18,90 (95% CI: -30,10; 7,70), p = 0,0009.

W doniesieniu konferencyjnym *Jain 2019* przedstawiono również informację o odsetku chorych, u których występowały ograniczenia codziennych czynności w zakresie pracy, aktywności fizycznej, aktywności czasu wolnego oraz relacji społecznych. Przez ograniczenie rozumiano udzielenie odpowiedzi na pytanie o występowanie ograniczeń „okazjonalnie”, „często” lub „bardzo często”. Wykorzystując obliczone liczby chorych z odsetków przedstawionych w publikacji, przeprowadzono porównanie ryzyka wystąpienia ograniczeń aktywności w danej kategorii, które podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 32. Ryzyko wystąpienia ograniczeń w aktywności, LANA vs PBO, badanie *HELP*.

Oceniana domena	LANA 300 mg e2w/e4w n/N (%)*	PBO, n/N (%)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
LANA 300 mg e2w vs PBO				
Praca	1/26 (3,8%)	18/38 (47,4%)	0,08 (0,01; 0,57)	-0,44 (-0,61; -0,26) NNT = 3 (2; 4)

Oceniana domena	LANA 300 mg e2w/e4w n/N (%)*	PBO, n/N (%)*	RR (95% CI)* p = 0,0117	RD (95% CI)* p < 0,0001
Aktywność fizyczna	3/26 (11,5%)	21/38 (55,3%)	0,21 (0,07; 0,63) p = 0,0053	-0,44 (-0,64; -0,24) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001
Aktywność czasu wolnego	2/26 (7,7%)	17/38 (44,7%)	0,17 (0,04; 0,68) p = 0,0123	-0,37 (-0,56; -0,18) NNT = 3 (2; 6) p = 0,0001
Relacje społeczne	2/26 (7,7%)	19/38 (50,0%)	0,15 (0,04; 0,60) p = 0,0074	-0,42 (-0,61; -0,23) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001
LANA 300 mg e4w vs PBO				
Praca	4/27 (14,8%)	18/38 (47,4%)	0,31 (0,12; 0,82) p = 0,0182	-0,33 (-0,53; -0,12) NNT = 4 (2; 9) p = 0,0021
Aktywność fizyczna	9/27 (33,3%)	21/38 (55,3%)	0,60 (0,33; 1,10) p = 0,1016	-0,22 (-0,46; 0,02) p = 0,0708
Aktywność czasu wolnego	6/27 (22,2%)	17/38 (44,7%)	0,50 (0,23; 1,09) p = 0,0823	-0,23 (-0,45; 0,00) p = 0,0475
Relacje społeczne	5/27 (18,5%)	19/38 (50,0%)	0,37 (0,16; 0,87) p = 0,0224	-0,31 (-0,53; -0,10) NNT = 4 (2; 11) p = 0,0043

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, w grupie placebo znacznie wyższy odsetek chorych wskazywał na ograniczenie aktywności w opisywanych domenach życia codziennego, niż chorych leczonych lanadelumabem. W przypadku porównania grupy lanadelumabu administrowanego co 2 tygodnie, w każdym z rozpatrywanych przypadków obserwowane różnice były znamienne statystycznie, a obliczone ryzyko względne wystąpienia ograniczeń w porównaniu do placebo wynosiło od 0,08 do 0,21 w zależności od rozpatrywanej domeny. W przypadku leku podawanego co 4 tygodnie, w każdej z rozpatrywanych domen odsetek chorych z ograniczeniami był niższy niż w grupie placebo, ale tylko dla oceny ograniczeń w pracy oraz relacji społecznych obserwowane różnice były istotne statystycznie.

5.5.1.14.2 Istotna klinicznie poprawa jakości życia (kwestionariusz AE-QoL)

W ramach oceny jakości życia w badaniu *HELP* analizowano również odsetek chorych uzyskujących klinicznie istotną poprawę jakości życia rozumianą jako zmniejszenie punktacji o 6 lub więcej w ogólnym wyniku kwestionariusza AE-QoL. W publikacji *Banerji 2018* odnaleziono dane dotyczące odsetków chorych oraz ilorazu szans osiągnięcia odpowiedzi na leczenie związanej z jakością życia.

Tabela 33. Minimalna klinicznie istotna różnica kwestionariusza AE-QoL; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*.

LANA 300 mg e2w		LANA 300 mg e4w		PBO		LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
N	n* (%)	N	n* (%)	N	n* (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI)*	OR (95% CI), p	RD (95% CI)*
26	21 (80,77)	27	17 (62,96)	38	14 (36,84)	7,20 (2,22; 23,37), p = 0,001	0,44 (0,22; 0,65) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001	2,91 (1,05; 8,10), p = 0,04	0,26 (0,02; 0,50) NNT = 4 (3; 44) p = 0,0316

* obliczone na podstawie dostępnych danych.

LANA 300 mg e2w vs PBO

W okresie 26 tygodni odpowiedź na leczenie związaną z jakością życia osiągnęło 80,77% pacjentów z grupy LANA 300 mg e2w i 36,84% chorych z grupy PBO. Prawdopodobieństwo osiągnięcia tego punktu końcowego było znamienne wyższe w ramieniu interwencji w porównaniu do komparatora, OR = 7,20 (95% CI: 2,22; 23,37), p = 0,001.

LANA 300 mg e4w vs PBO

Podobnie w grupie LANA 300 mg e4w w porównaniu do PBO odnotowano istotnie większy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie związaną z jakością życia, 62,96% vs 36,84%, OR = 2,91 (95% CI: 1,05; 8,10), p = 0,04.

5.6 Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa w badaniu *HELP* przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ocenianego leczenia (analizę prowadzono zgodnie z aktualnie otrzymywaną terapią).

5.6.1 Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAEs, z ang. *Treatment Emergent Adverse Events*). Z analizy wykluczono ataki HAE.

Tabela 34. Ogólne kategorie TEAEs; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*.

Rodzaj TEAEs	LANA 300 mg e2w (N = 27)	LANA 300 mg e4w (N = 29)	PBO (N = 41)	LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
	n (%)			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiegokolwiek	26 (96,3%)	25 (86,2%)	31 (75,6%)	1,27 (1,05; 1,54) p = 0,0121	0,21 (0,06; 0,36) NNH = 5 (3; 18) p = 0,0067	1,14 (0,91; 1,43) p = 0,2569	0,11 (-0,08; 0,29) p = 0,2531
Związane z leczeniem	19 (70,4%)	14 (48,3%)	14 (34,1%)	2,06 (1,26; 3,37) p = 0,0039	0,36 (0,14; 0,59) NNH = 3 (2; 8) p = 0,0016	1,41 (0,80; 2,49) p = 0,2321	0,14 (-0,09; 0,37) p = 0,2340
Ciężkie (<i>serious</i>)	1 (3,7%) ¹	3 (10,3%) ¹	0 (0%)	4,50 (0,19; 106,57) p = 0,3516	0,04 (-0,05; 0,13) p = 0,4180	9,80 (0,53; 182,78) p = 0,1263	0,10 (-0,02; 0,22) p = 0,0897
Prowadzące do przerwania leczenia	0 (0%)	1 (3,4%) ²	1 (2,4%) ²	0,50 (0,02; 11,84) p = 0,6677	-0,02 (-0,10; 0,05) p = 0,5213	1,41 (0,09; 21,69) p = 0,8037	0,01 (-0,07; 0,09) p = 0,8082

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 w grupie LANA e2w było to miejscowe zakażenie cewnika, a w grupie LANA e4w odmiedniczkowe zapalenie nerek, uszkodzenie łąkotki oraz zaburzenie dwubiegunowe typu II;

2 w grupie LANA e4w z powodu napięciowego bólu głowy w dniu 1., a w grupie PBO izolowanego, bezobjawowego i przemijającego zwiększenia aktywności ALT i AST w dniu 139. (u pacjenta z zespołem metabolicznym, stłuszczeniem wątroby oraz jednoczesnym stosowaniem wielu leków); 1 chory przerwał leczenie w grupie PBO także z powodu umiarkowanego ataku HAE (jednak dane w tej tabeli przedstawiają analizę z wykluczeniem przypadków ataków HAE).

W badaniu *HELP* w żadnej z analizowanych grup nie stwierdzono ciężkich TEAEs związanych z leczeniem ani zgonów. Jak podali badacze, większość (98,5%) TEAEs występowała w łagodnym lub umiarkowanym stopniu ciężkości (*severity*).

LANA 300 mg e2w vs PBO

W grupie LANA 300 mg e2w w porównaniu do placebo stwierdzono istotnie większe, o 27% ryzyko występowania jakichkolwiek TEAEs, RR = 1,27 (95% CI: 1,05; 1,54), NNH = 5 (95% CI: 3; 18), p = 0,0121 oraz ponad dwukrotnie zwiększone ryzyko wystąpienia TEAEs związanych z leczeniem, RR = 2,06 (95% CI: 1,26; 3,37), NNH = 3 (95% CI: 2; 8), p = 0,0039. Należy zauważyć jednak, że większość (93,3%) z występujących TEAEs było związanych z reakcjami w miejscu podania, a istotnie zwiększona częstość TEAEs wynikała z różnic w częstości raportowanego bólu w miejscu podania.

Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami pod względem częstości występowania ciężkich TEAEs oraz takich, które prowadziły do przerwania leczenia.

LANA 300 mg e4w vs PBO

Pomiędzy analizowanymi grupami nie stwierdzono znamiennych różnic w częstości występowania jakichkolwiek TEAEs, TEAEs związanych z leczeniem, a także ciężkich i takich, które prowadziły do przerwania leczenia.

5.6.2 Poszczególne TEAEs występujące u $\geq 5\%$ pacjentów z łącznej grupy chorych leczonych LANA

W kolejnej tabeli zamieszczono informacje na temat poszczególnych TEAEs występujących u $\geq 5\%$ pacjentów z łącznej grupy chorych leczonych LANA (nie uwzględniono ataków HAE).

Tabela 35. Poszczególne TEAEs występujące u $\geq 5\%$ pacjentów z łącznej grupy chorych leczonych LANA; LANA e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*.

TEAEs	LANA 300 mg e2w (N = 27)	LANA 300 mg e4w (N = 29)	PBO (N = 41)	LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
	n (%)			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ból w miejscu iniekcji	14 (51,9%)	9 (31,0%)	12 (29,3%)	1,77 (0,97; 3,22) p = 0,0612	0,23 (-0,01; 0,46) p = 0,0589	1,06 (0,52; 2,18) p = 0,8736	0,02 (-0,20; 0,24) p = 0,8741
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	10 (37,0%)	7 (24,1%)	11 (26,8%)	1,38 (0,68; 2,79) p = 0,3702	0,10 (-0,13; 0,33) p = 0,3783	0,90 (0,40; 2,04) p = 0,8004	-0,03 (-0,23; 0,18) p = 0,7984
Ból głowy	9 (33,3%)	5 (17,2%)	8 (19,5%)	1,71 (0,75; 3,88) p = 0,2001	0,14 (-0,08; 0,35) p = 0,2082	0,88 (0,32; 2,43) p = 0,8105	-0,02 (-0,21; 0,16) p = 0,8082

TEAEs	LANA 300 mg e2w (N = 27)	LANA 300 mg e4w (N = 29)	PBO (N = 41)	LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
	n (%)			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Rumień w miejscu iniekcji	2 (7,4%)	2 (6,9%)	1 (2,4%)	3,04 (0,29; 31,87) p = 0,3543	0,05 (-0,06; 0,16) p = 0,3738	2,83 (0,27; 29,73) p = 0,3866	0,04 (-0,06; 0,15) p = 0,3991
Siniak (<i>bruising</i>) w miejscu iniekcji	1 (3,7%)	2 (6,9%)	0 (0%)	4,50 (0,19; 106,57) p = 0,3516	0,04 (-0,05; 0,13) p = 0,4180	7,00 (0,35; 140,60) p = 0,2036	0,07 (-0,04; 0,17) p = 0,1946
Zawroty głowy	1 (3,7%)	3 (10,3%)	0 (0%)	4,50 (0,19; 106,57) p = 0,3516	0,04 (-0,05; 0,13) p = 0,4180	9,80 (0,53; 182,78) p = 0,1263	0,10 (-0,02; 0,22) p = 0,0897

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W żadnym z analizowanych przypadków poszczególnych TEAEs nie stwierdzono znamiennych różnic zarówno między LANA 300 mg e2w, jak i LANA 300 mg e4w w odniesieniu do grupy kontrolnej.

5.6.3 Poszczególne TEAEs związane z leczeniem

W badaniu *HELP* odnaleziono także dane odnośnie częstości poszczególnych TEAEs związanych z leczeniem (przedstawiono te zdarzenia, które występowały u $\geq 5\%$ pacjentów z łącznej grupy chorych leczonych LANA). Tylko w przypadku bólu w miejscu iniekcji dla porównania LANA 300 mg e2w względem placebo odnotowano istotne różnice – ryzyko jego występowania było blisko dwukrotnie większe podczas terapii lanadelumabem, RR = 1,93 (95% CI: 1,04; 3,60), NNH = 4 (95% CI: 3; 56), p = 0,0381.

Tabela 36. Poszczególne TEAEs związane z leczeniem, LANA, e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*.

TEAEs związane z leczeniem	LANA 300 mg e2w (N = 27)	LANA 300 mg e4w (N = 29)	PBO (N = 41)	LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
	n (%)			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ból w miejscu iniekcji	14 (51,9%)	9 (31,0%)	11 (26,8%)	1,93 (1,04; 3,60) p = 0,0381	0,25 (0,02; 0,48) NNH = 4 (3; 56) p = 0,0347	1,16 (0,55; 2,43) p = 0,7004	0,04 (-0,17; 0,26) p = 0,7030
Rumień w miejscu iniekcji	2 (7,4%)	2 (6,9%)	11 (26,8%)	0,28 (0,07; 1,15) p = 0,0769	-0,19 (-0,36; -0,03) p = 0,0233	0,26 (0,06; 1,07) p = 0,0625	-0,20 (-0,36; -0,04) p = 0,0172
Siniak (<i>bruising</i>) w miejscu iniekcji	1 (3,7%)	2 (6,9%)	0 (0%)	4,50 (0,19; 106,57) p = 0,3516	0,04 (-0,05; 0,13) p = 0,4180	7,00 (0,35; 140,60) p = 0,2036	0,07 (-0,04; 0,17) p = 0,1946

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W doniesieniu *Busse 2019* podano dodatkowo, że wśród 10 chorych w wieku od 12 do < 18 lat u 3 (30,0%) odnotowano 13 zdarzeń niepożądanych (nie ciężkich) związanych z leczeniem lanadelumabem.

5.6.4 Reakcje nadwrażliwości

Jeden pacjent z grupy LANA 300 mg e2w zgłosił 2 reakcje nadwrażliwości z objawami mrowienia w jamie ustnej i świądem o łagodnym i umiarkowanym nasileniu, który był przemijający i ustąpił bez konieczności leczenia lub dalszej premedykacji (pacjent kontynuował leczenie w fazie wydłużonej). U tego chorego nie stwierdzono nieprawidłowości w wynikach pomiarów laboratoryjnych ani obecności przeciwciał przeciw lekowi.

5.6.5 Badania laboratoryjne

Podczas skryningu i okresu leczenia u wszystkich 41 pacjentów z grupy PBO oraz 83 z 84 chorych (98,8%) z łącznej grupy lanadelumabu wartości czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, z ang. *Activated Partial Thromboplastin Time*) wynosił $\leq 1,5 \times$ GGN wartości prawidłowej. Tylko u jednego chorego z grupy LANA 300 mg e2w wartości te wzrosły ponad $1,5 \times$ GGN po prowadzonej terapii. W badaniu w analizowanych grupach nie odnotowano żadnego chorego, u którego stwierdzono by istotny klinicznie niski APTT zarówno na początku próby, jak i w dniu 28., 56., 98., 140., 182. i 238. Biorąc pod uwagę istotny klinicznie wysoki APTT (na podstawie tabeli 14 w suplemencie do publikacji głównej), tylko w dniu 28., 98. i 140. odnotowano go odpowiednio u 2, 1 i 1 pacjenta z grupy LANA 300 mg e2w, natomiast w dniu 56. u 1 chorego z grupy PBO. Nie stwierdzono przypadków istotnie klinicznie wysokiego APTT wśród pacjentów z grupy LANA 300 mg e4w. Według obliczeń autorów niniejszego raportu różnice względem grupy kontrolnej nie były znamienne w żadnym ze wspomnianych punktów czasowych próby (szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej).

Tabela 37. Odsetek chorych z istotnym klinicznie wysokim APTT; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*.

Punkt czasowy próby	LANA 300 mg e2w		LANA 300 mg e4w		PBO		LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
28. dzień	26	2 (7,7%)	29	0 (0,0%)	39	0 (0,0%)	7,41 (0,37; 148,32) p = 0,1903	0,08 (-0,04; 0,19) p = 0,1884	nd.	nd.
56. dzień	25	0 (0,0%)	29	0 (0,0%)	37	1 (2,7%)	0,49 (0,02; 11,50)	-0,03 (-0,11; 0,05)	0,42 (0,02; 10,00)	-0,03 (-0,10; 0,05)

Punkt czasowy próby	LANA 300 mg e2w		LANA 300 mg e4w		PBO		LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
							p = 0,6557	p = 0,5150	p = 0,5933	p = 0,4916
98. dzień	22	1 (4,5%)	27	0 (0,0%)	35	0 (0,0%)	4,70 (0,20; 110,41) p = 0,3370	0,05 (-0,06; 0,15) p = 0,4090	nd.	nd.
140. dzień	23	1 (4,3%)	26	0 (0,0%)	35	0 (0,0%)	4,50 (0,19; 105,93) p = 0,3507	0,04 (-0,06; 0,15) p = 0,4131	nd.	nd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Johnston 2018a* podano, że nie odnotowano żadnych istotnych zmian w ocenie oznak życiowych, badaniach fizykalnych, jak i EKG.

5.6.6 Przeciwciała przeciwko lekowi

W badaniu *HELP* przedstawiono także ocenę występowania przeciwciał przeciwko stosowanemu leczoniu. Szczegółowe informacje na ten temat zamieszczono w kolejnej tabeli.

Tabela 38. Ocena immunogenności; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*.

Ocena immunogenności	LANA 300 mg e2w (N = 27)	LANA 300 mg e4w (N = 29)	PBO (N = 41)	LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
		n (%)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Rozpowszechnienie przeciwciał przeciwleukowych ¹	4 (14,8%)	3 (10,3%)	3 (7,3%)	2,02 (0,49; 8,34) p = 0,3288	0,07 (-0,08; 0,23) p = 0,3459	1,41 (0,31; 6,52) p = 0,6569	0,03 (-0,11; 0,17) p = 0,6638
Częstość występowania przeciwciał przeciwleukowych ²	2 (7,4%)	3 (10,3%)	2 (4,9%)	1,52 (0,23; 10,14) p = 0,6663	0,03 (-0,09; 0,14) p = 0,6764	2,12 (0,38; 11,90) p = 0,3930	0,05 (-0,07; 0,18) p = 0,4061
Wcześniej występujące przeciwciała przeciwleukowe (<i>pre-existing</i>) ³	2 (7,4%)	1 (3,4%)	1 (2,4%)	3,04 (0,29; 31,87) p = 0,3543	0,05 (-0,06; 0,16) p = 0,3738	1,41 (0,09; 21,69) p = 0,8037	0,01 (-0,07; 0,09) p = 0,8082
Odpowiedź indukowana leczeniem (<i>treatment induced</i>) ⁴	2 (7,4%)	2 (6,9%)	2 (4,9%)	1,52 (0,23; 10,14) p = 0,6663	0,03 (-0,09; 0,14) p = 0,6764	1,41 (0,21; 9,47) p = 0,7211	0,02 (-0,09; 0,13) p = 0,7271
Odpowiedź zwiększona leczeniem (<i>treatment boosted</i>) ⁵	0 (0%)	1 (3,4%) ⁶	0 (0%)	1,50 (0,03; 73,41) p = 0,8382	0,00 (-0,06; 0,06) p = 1,0000	4,20 (0,18; 99,61) p = 0,3743	0,03 (-0,05; 0,12) p = 0,4244
Nie-neutralizujące przeciwciała prze-	4 (14,8%)	3 (10,3%)	3 (7,3%)	2,02 (0,49; 8,34)	0,07 (-0,08; 0,23)	1,41 (0,31; 6,52)	0,03 (-0,11; 0,17)

TAKHZYRO
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Ocena immunogenności	LANA 300 mg e2w (N = 27)	LANA 300 mg e4w (N = 29)	PBO (N = 41)	LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
	n (%)			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
ciwlekowe				p = 0,3288	p = 0,3459	p = 0,6569	p = 0,6638
Neutralizujące przeciwciała przeciwciwlekowe	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1,50 (0,03; 73,41) p = 0,8382	0,00 (-0,06; 0,06) p = 1,0000	1,40 (0,03; 68,60) p = 0,8654	0,00 (-0,06; 0,06) p = 1,0000

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

- 1 zdefiniowane jako odsetek chorych z przeciwciałami przeciwciwlekowymi (w tym z wcześniej występującymi) na populację badania w jakimkolwiek punkcie czasowym próby;
- 2 zdefiniowane jako odsetek chorych (w przeliczeniu na populację badania), u których stwierdzono serokonwersję lub zwiększenie (*boosted*) poziomu wcześniej występujących przeciwciał przeciwciwlekowe;
- 3 wykryte przed rozpoczęciem leczenia;
- 4 zdefiniowane jako ujemny wynik przed rozpoczęciem leczenia z ≥ 1 dodatnim wynikiem w kolejnym punkcie czasowym próby;
- 5 zdefiniowane jako dodatni wynik przed rozpoczęciem leczenia, którego poziom uległ zwiększeniu (*boosted*) po wdrożeniu leczenia;
- 6 u jednego dodatkowego pacjenta z wcześniej występującymi przeciwciałami przeciwciwlekowymi odnotowano dodatni wynik po otrzymaniu terapii, jednak z uwagi na to, że miano przeciwciał było takie same jak w ocenie przed rozpoczęciem leczenia, nie opisano go w tym punkcie końcowym oceny immunogenności.

W żadnym z analizowanych w ramach oceny immunogenności punktów końcowych nie stwierdzono znamiennych różnic zarówno między LANA 300 mg e2w, jak i LANA 300 mg e4w, w odniesieniu do placebo.

6 Faza otwarta badania *HELP-OLE*

6.1 Opis metodyki

Odnaleziono także informację o prowadzonym rozszerzeniu badania *HELP*, w ramach którego chorzy otrzymywali leczenie bez zaślepienia, *HELP-OLE* (NCT02741596), dla którego opublikowano protokół badania (publikacja *Riedl 2017*) oraz wstępne wyniki.

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia w rozszerzeniu badania *HELP* odnaleziono w:

- abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Riedl 2018* – wyniki analizy *interim* (za okres od 26 maja 2016 r. do 1 września 2017 r.) dla wszystkich chorych włączonych do próby *HELP OLE*;
- abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Riedl 2019a* – wyniki oceny skuteczności z analizy *interim* (za okres od 26 maja 2016 r. do 31 sierpnia 2018 r.) dla wszystkich chorych włączonych do próby *HELP OLE*;
- abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Riedl 2020* – wyniki oceny skuteczności (ocena chorych wolnych od ataków HAE) z analizy *interim* (za okres od 26 maja 2016 r. do 31 sierpnia 2018 r.) dla wszystkich chorych włączonych do próby *HELP OLE*;
- abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Johnston 2019* – wyniki oceny bezpieczeństwa z analizy *interim* (za okres od 26 maja 2016 r. do 31 sierpnia 2018 r.) dla wszystkich chorych włączonych do próby *HELP OLE*;
- abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Banerji 2020* – wyniki oceny skuteczności z analizy *interim* (za okres od 26 maja 2016 r. do 31 sierpnia 2018 r.) dla podgrupy chorych wyróżnionych względem wyjściowej częstości ataków;
- abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Busse 2020* – wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa z analizy *interim* (za okres od 26 maja 2016 r. do 31 sierpnia 2018 r.) dla podgrupy chorych w wieku od 12 do < 18 lat;
- abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Paes 2020* – wyniki oceny skuteczności z analizy *interim* (za okres od 26 maja 2016 r. do 31 sierpnia 2018 r.) dla podgrupy chorych wyróżnionych względem wcześniejszego stosowania rutynowego leczenia zapobiegawczego;
- abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Tachdijan 2018* – wyniki analizy *interim* (za okres od 26 maja 2016 r. do 1 września 2017 r.) dla chorych, którzy w badaniu *HELP* otrzymywali PBO;

- abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Riedl 2019* – wyniki analizy *interim* (za okres od 26 maja 2016 r. do 1 września 2017 r.) dla chorych z grup *rollover* i *non-rollover*, którzy wcześniej stosowali rutynowe leczenie zapobiegawcze ataków HAE C1-INH;
- abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Jacobs 2019* – wyniki analizy prowadzonej wśród pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie w badaniu *HELP* (wszyscy ci chorzy otrzymywali lanadelumab w dawce 150 mg e2w);
- abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Lumry 2018* – wyniki analizy *interim* (za okres od 26 maja 2016 r. do 1 września 2017 r.) dla grup chorych otrzymujących lanadelumab podawany przez personel próby lub samodzielnie (w domu lub w klinice).
- abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Lumry 2019* – wyniki oceny jakości życia z analizy *interim* (za okres od 26 maja 2016 r. do 31 sierpnia 2018 r.) dla wszystkich chorych włączonych do próby *HELP OLE*;

Rekrutacja do badań prowadzona była w 43 ośrodkach na terenie Ameryki Północnej, Europy i Bliskiego Wschodu. Próba była finansowana przez *Shire Human Genetic Therapies*, a sponsor brał udział w przygotowaniu projektu metodologicznego próby oraz analizie jej wyników.

W ramach badania oceniano długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność kliniczną stosowania lanadelumabu w dawce 300 mg podawanego co 2 tygodnie, nie sformułowano jednak formalnej hipotezy badawczej. Nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby, jednak jak podali autorzy zaplanowano włączenie przynajmniej 15 pacjentów w wieku 12-17 lat. W ramach próby *HELP OLE* wyróżniano dwie populacje chorych: *rollover* (pacjenci, którzy ukończyli badanie *HELP*) oraz *non-rollover* (pacjenci, którzy nie uczestniczyli w badaniu *HELP*). Ocena bezpieczeństwa prowadzona była wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leczenia, podczas gdy ocena skuteczności prowadzona wyłącznie w populacji *rollover*.

Tabela 39. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu; badanie *HELP OLE*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ skala NICE	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>HELP OLE</i> (<i>Riedl 2017</i>) NCT02741596	brak ¹	IID/6	364 dni leczenia + 4 tygodnie oceny bezpieczeństwa	nie ²	212	ocena bezpieczeństwa ³ ocena skuteczności ⁴	43 (Am. Płn., Europa, Bliski Wschód)	<i>Shire Human Genetic Therapies</i>

1 z uwagi na fakt, iż było to badanie jednoramienne, nie zaplanowano hipotezy badawczej; wszystkie wartości p przedstawiono w ramach statystyk opisowych;

- 2 nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby – podano, że zaplanowano włączenie ≥ 15 pacjentów w wieku 12-17 lat;
- 3 wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leczenia; wyróżniono dwie populacje chorych: *rollover* (pacjenci, którzy ukończyli badanie *HELP*) oraz *non-rollover* (pacjenci, którzy nie uczestniczyli w badaniu *HELP*);
- 4 ocena skuteczności prowadzona w populacji *rollover* (pacjenci, którzy ukończyli badanie *HELP*).

Z uwagi na fakt, że w chwili obecnej dostępny jest wyłącznie protokół badania oraz wstępne wyniki, szczegółowy opis badania nie był możliwy.

6.1.1 Charakterystyka włączonej populacji

6.1.1.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *HELP OLE* mogli być włączeni pacjenci, którzy ukończyli leczenie w ramach badania z podwójnym zaślepieniem *HELP* (w badaniu nie mogli wziąć udziału pacjenci wykluczeni z dowolnej przyczyny przed jego zakończeniem). Dodatkowo zaplanowano włączenie do 100 chorych niebiorących udziału w badaniu *HELP*, którzy mogli, ale nie musieli otrzymywać rutynowego leczenia zapobiegawczego (grupa ta miała służyć m.in. ocenie wpływu zmiany rutynowego leczenia zapobiegawczego na lanadelumab).

Tak jak w badaniu *HELP*, do próby *HELP OLE* włączano pacjentów obojga płci w wieku ≥ 12 lat w momencie kwalifikacji. Wymagano, by pacjenci, mieli udokumentowane rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (typ I lub II) (szczegółowe kryteria opisano w tabeli poniżej) oraz by potwierdzono u nich ≥ 1 atak choroby w ciągu 12 tygodni.

Do badania nie włączano chorych z innymi typami obrzęku naczynioruchowego, jakimkolwiek nieprawidłowościami czynności wątroby lub z jakimkolwiek schorzeniami, które powodowałyby narażenie bezpieczeństwa chorego lub wpływały na wyniki próby. Wykluczano także kobiety w ciąży lub karmiące piersią, a osoby zakwalifikowane do udziału musiały stosować antykoncepcję w czasie trwania badania.

Tabela 40. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu; badanie *HELP OLE*.

Kryteria selekcji	Badanie <i>HELP OLE</i>
	Kryteria włączenia
Kryteria kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> • udokumentowane rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (typ I lub II), tj. spełnienie wszystkich kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> – udokumentowane wywiadem objawy odpowiadające obrazowi klinicznemu HAE (ataki podskórnych lub śluzówkowych obrzęków bez świądu, bez towarzyszącej pokrzywki) – wyniki badań laboratoryjnych potwierdzające HAE typu I lub II: funkcjonalne stężenie C1-INH $< 40\%$ normy; pacjenci z stężeniem 40-50% normy mogli być włączeni pod warunkiem jednoczesnego wykazania obniżonego stężenia C4 poniżej normy

Badanie <i>HELP OLE</i>	
Kryteria selekcji	<ul style="list-style-type: none"> – spełnienie przynajmniej jednego z wymienionych: wiek w momencie wystąpienia pierwszego ataku HAE ≤ 30 lat, wywiad rodzinny odpowiadający występowaniu HAE typu I lub II, prawidłowe stężenie C1q • stwierdzenie ≥ 1 ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w okresie 12 tygodni
Kryteria demograficzne	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 12 lat w momencie kwalifikacji • dowolna płeć
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • wymagano by pacjenci oraz/lub ich opiekunowie byli zdolni do przeczytania, zrozumienia i podpisania świadomej zgody • pacjenci w wieku rozrodczym, aktywni seksualnie muszą stosować antykoncepcję w czasie trwania badania
Kryteria wykluczenia	
Kryteria kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> • towarzysząca diagnoza innego typu obrzęku naczynioruchowego, takiego jak nabyty obrzęk naczynioruchowy, dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z prawidłowym stężeniem inhibitora C1 (typ III), idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy lub nawracający obrzęk naczynioruchowy z pokrzywką • jakkolwiek nieprawidłowość w badaniu czynności wątroby • schorzenia pacjenta, które w opinii badaczy lub sponsora badania wskazywałyby na narażenie bezpieczeństwa chorego lub wpływ na <i>compliance</i>, co wyklucza pomyślny udział w badaniu lub powodowałyby trudności w interpretowaniu wyników
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> • otrzymywanie inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę lub leków zawierających estrogeny (terapię nowo rozpoczętą lub modyfikacja leczenia) w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem • chorzy niewyrażający zgody na zaprzestanie rutynowego leczenia zapobiegawczego (inhibitor C1, androgenów, antyfibrynolityki) w ciągu 3 tygodni po rozpoczęciu leczenia lanadelumabem • otrzymywanie leku ocenianego w badaniach klinicznych (z wyjątkiem lanadelumabu lub innych leków stosowanych w terapii HAE) lub stosowanie technologii ocenianych w ramach badania klinicznego w ciągu 4 tygodni przed skryningiem
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • wykluczenie z badania <i>HELP</i> z dowolnej przyczyny • w przypadku pacjentów, którzy ukończyli badanie <i>HELP</i> jakiegokolwiek kwestie bezpieczeństwa wykluczające z udziału w badaniu <i>HELP OLE</i> • ciąża lub karmienie piersią

6.1.1.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Z uwagi na fakt, że w chwili obecnej dostępny jest wyłącznie protokół badania oraz nieliczne doniesienia konferencyjne, szczegółowy opis charakterystyk wyjściowych chorych włączonych do badania nie był możliwy.

Do badania włączono łącznie 212 pacjentów, spośród których 103 nie otrzymywało wcześniej leczenia LANA w ramach próby *HELP*, a 33 chorych było wcześniej leczonych PBO w ramach badania *HELP*. Mediana wieku pacjentów wynosiła 42,8 lat, a większość pacjentów stanowili chorzy z HAE typu I (89,2%).

Tabela 41. Wyjściowa charakterystyka demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu; badanie *HELP OLE*.

Parametr		Badanie <i>HELP OLE</i> LANA (N = 212)
Wiek, mediana [lata]		42,8 ¹
Płeć męska, n (%)		bd.
Rasa		bd.
BMI, średnia (SD)		bd.
Typ choroby, n (%)	I	89,2% (189*) ¹
	II	10,8%* (23) ¹
Wyjściowa liczba ataków choroby mediana (IQR); średnia (SD)		2,0 (bd.); 3,05 (2,66) ¹
Długoterminowe leczenie zapobiegawcze	wyłącznie C1-INH	50% (106*) ¹
	brak	bd.
Leczenie otrzymywane w badaniu <i>HELP</i>	LANA 150 mg e4w	bd.
	LANA 300 mg e2w	bd.
	LANA 300 mg e4w	bd.
	PBO	33 (15,6*) ²
	brak	103 (48,6*) ³

1 dane zamieszczone w abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Riedl 2018*;

2 dane zamieszczone w abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Tachdjian 2018*;

3 dane zamieszczone w abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Riedl 2019*.

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

W badaniu *HELP OLE* oceniano lanadelumab podawany podskórnie w dawce 300 mg co dwa tygodnie (objętość wstrzyknięcia 2 ml). Zaplanowano, że każdy z uczestników badania otrzyma maksymalnie 26 dawek przypisanego leczenia.

W podgrupie chorych *rollover* pierwszą dawkę podawano w dniu 0 badania *HELP OLE* (odpowiadającemu 182. dniu badania *HELP*), a kolejną dawkę dopiero po pierwszym potwierdzonym przez badacza ataku HAE, który wystąpił nie później niż ≥ 10 dni pomiędzy dniem 0, a drugą dawką (odpowiada to dawkowaniu co 2 tygodnie w okresie 350 dni), podczas gdy w podgrupie chorych *non-rollover* pierwszą dawkę podawano w dniu 0, a następnie co 2 tygodnie do dnia 350.

Ponieważ do badania mogli być włączeni również chorzy stosujący aktualnie rutynowe leczenie zapobiegawcze ataków HAE, przy braku jasnych wytycznych klinicznych dotyczących zaprzestawania takiej formy leczenia, w badaniu *HELP OLE* leczenie modyfikowano w oparciu o opinie ekspertów klinicznych.

Stosowanie C1-INH możliwe było do dnia 15., podobnie jak stosowanie androgenów lub leków antyfibrynolitycznych, jednak, jeśli było to konieczne ich stosowanie mogło być przedłużone o maksymalnie 3 tygodnie po podaniu pierwszej dawki lanadelumabu. Stosowanie C1-INH w ramach profilaktyki krótkoterminowej (przedzabiegowej) było dozwolone.

Leczenie ataków choroby było prowadzone zgodnie ze standardami obowiązującymi w danym ośrodku. Stosowanie C1-INH w ramach leczenia ataków było dozwolone. W trakcie ataku/leczenia ataku kontynuowano podawanie lanadelumabu i wykonywanie czynności opisanych protokołem.

Obok wymienionych, zabronione było podawanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, egzogennych estrogenów, androgenów oraz jakichkolwiek leków/technologii ocenianych w badaniach klinicznych.

Tabela 42. Opis interwencji stosowanych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu; badanie *HELP OLE*.

Badanie <i>HELP OLE</i>	
LANA	
Leczenie oceniane	<ul style="list-style-type: none"> lanadelumab podawany podskórnie (s.c.), 300 mg co 2 tyg. (2 ml) każdy z uczestników otrzymał maksymalnie 26 dawek przypisanego leczenia w ciągu badania: <ul style="list-style-type: none"> grupa chorych <i>rollover</i> – 1. dawkę podawano w dniu 0 badania <i>HELP OLE</i> (odpowiadającemu 182 dni badania <i>HELP</i>), a kolejną dawkę dopiero po pierwszym potwierdzonym przez badacza ataku HAE, jednak nie później niż ≥ 10 dni pomiędzy dniem 0 a drugą dawką (odpowiada to dawkowaniu co 2 tygodnie w okresie 350 dni) grupa chorych <i>non-rollover</i> – 1. dawkę podawano w dniu 0, a następnie co 2 tygodnie do dnia 350
Rutynowe leczenie zapobiegawcze i profilaktyka krótkoterminowa	<p>W związku z brakiem jasnych wytycznych klinicznych dotyczących zaprzestawania rutynowego leczenia zapobiegawczego ataków HAE, w oparciu o opinie ekspertów klinicznych, w badaniu stosowano stopniowe zmniejszanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie C1-INH możliwe było do dnia 15. stosowanie androgenów lub leków antyfibrynolitycznych do dnia 15, jednak jeśli było to konieczne ich stosowanie mogło być przedłużone o maksymalnie 3 tygodnie po podaniu pierwszej dawki LANA <p>Stosowanie C1-INH w ramach profilaktyki krótkoterminowej (przedzabiegowej) było dozwolone.</p>
Leczenie ataków	<p>Leczenie ataków było prowadzone zgodnie ze standardami obowiązującymi w danym ośrodku. Stosowanie C1-INH w ramach leczenia ataków było dozwolone.</p> <p>W trakcie ataku/leczenia ataku kontynuowano podawanie lanadelumabu i wykonywanie czynności opisanych protokołem.</p>
Leczenie zabronione	<p>Rutynowe leczenie zapobiegawcze i profilaktyka krótkoterminowa stosowana inaczej niż opisano powyżej (profilaktyka nie była dozwolona po jej uprzednim przerwaniu), inhibitory konwertazy angiotensyny, egzogenne estrogeny, androgeny, jakiegokolwiek leki/technologie oceniane w badaniach klinicznych</p>

6.2 Skuteczność kliniczna

6.2.1 Średnia liczba ataków HAE

Autorzy abstraktu doniesienia konferencyjnego *Riedl 2018* opisali dane dotyczące średniej liczby ataków HAE wśród wszystkich chorych włączonych do badania *HELP OLE*. W abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Riedl 2019* przedstawiono dane dla okresu leczenia bez zaślepienia dotyczące liczby ataków wśród pacjentów z grup *rollover* i *non-rollover*, którzy wcześniej stosowali rutynowe leczenie zapobiegawcze ataków HAE C1-INH. Dane dotyczące liczby ataków wśród chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie w badaniu *HELP* (wszyscy ci chorzy otrzymywali lanadelumab w dawce 150 mg e2w) przedstawiono w abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Jacobs 2019*, natomiast dane odnoszące się do pacjentów, którzy w badaniu *HELP* otrzymywali PBO w abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Tachdijan 2018*. Dodatkowo w abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Lumry 2018* przedstawiono dane dla chorych, którym lanadelumab podawany był przez personel badania lub był administrowany samodzielnie (w domu lub w klinice).

Tabela 43. Średnia liczba ataków HAE; badanie *HELP OLE*.

		LANA 300 mg e2w		
N	n	średnia liczba ataków/miesiąc (SD); mediana częstości ataków/miesiąc (zakres)		średnia zmiana (SD); mediana zmiany (zakres)
		w wywiadzie	po leczeniu LANA	
ogółem				
212	212	3,05 (2,66); 2,0 (bd.)	0,30 (0,628); 0,0 (bd.)	-85,3% (68,4); -100% (bd.)
pacjenci stosujący rutynowe leczenie zapobiegawcze				
212	106	bd.; 2,0 (0,0-15,4)	bd.; 0,1 (0,0-4,1)	-74,8% (bd.) -97,4% (bd.)
pacjenci niestosujący rutynowego leczenia zapobiegawczego				
212	87	bd.; 1,8 (0,0-27,6)	bd.; 0,0 (0,0-4,9)	-90,2% (bd.) -100,0% (bd.)
pacjenci z grupy LANA 150 mg e4w z brakiem odpowiedzi w badaniu <i>HELP</i>				
212	3	pacjent 1	<ul style="list-style-type: none"> okres leczenia w badaniu <i>HELP</i>: 1,53; bd. 	bd.
			<ul style="list-style-type: none"> okres wprowadzający do badania <i>HELP</i>: 1,93; bd. okres leczenia w badaniu <i>HELP OLE</i>: 0,75; bd. okres stabilizacji w badaniu <i>HELP OLE</i>: 0,74; bd. 	
		pacjent 2	<ul style="list-style-type: none"> okres wprowadzający do okres leczenia w badaniu 	bd.

LANA 300 mg e2w				
N	n	średnia liczba ataków/miesiąc (SD); mediana częstości ataków/miesiąc (zakres)		średnia zmiana (SD); mediana zmiany (zakres)
		w wywiadzie	po leczeniu LANA	
		badania <i>HELP</i> : 1,00; bd.	<i>HELP</i> : 0,92; bd. <ul style="list-style-type: none"> okres leczenia w badaniu <i>HELP OLE</i>: 0,63; bd. okres stabilizacji w badaniu <i>HELP OLE</i>: 0,82; bd. 	
	pacjent 3	okres wprowadzający do badania <i>HELP</i> : 1,00; bd.	<ul style="list-style-type: none"> okres leczenia w badaniu <i>HELP</i>: 1,82; bd. okres leczenia w badaniu <i>HELP OLE</i>: 0,92; bd. okres stabilizacji w badaniu <i>HELP OLE</i>: 0,19; bd. 	bd.
pacjenci z grupy PBO w badaniu <i>HELP</i>				
212	33	okres wprowadzający do badania <i>HELP</i> : 3,81 (3,0); 2,90 (1,0-14,0)	<ul style="list-style-type: none"> okres leczenia w badaniu <i>HELP</i>: 2,39 (1,94); 1,82 (0,0-8,3) okres leczenia w badaniu <i>HELP OLE</i>: 0,39 (0,90); 0,10 (0,0-4,9) 	<ul style="list-style-type: none"> okres leczenia w badaniu <i>HELP</i> vs okres leczenia w badaniu <i>HELP OLE</i>: -2,00 (1,96); -1,38 (-8,3; -0,1) zmiana procentowa okres leczenia w badaniu <i>HELP</i> vs okres leczenia w badaniu <i>HELP OLE</i>: -81,9% (26,18); -98,5% (-100,0; -3,6)
pacjenci, którym lanadelumab podawany był przez personel badania lub był administrowany samodzielnie				
212		<ul style="list-style-type: none"> podanie przez personel badawczy: 61¹ samodzielne wstrzyknięcie: 97¹ 	bd.	<ul style="list-style-type: none"> podanie przez personel badawczy: -2,1 (SD: 1,98); bd. samodzielne wstrzyknięcie: -3,3 (SD: 2,58); bd.

1 spośród 209 pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku $\geq 80\%$ dawek było podawanych przez personel badawczy u 61 pacjentów w porównaniu do 97 pacjentów, którzy wykonywali wstrzyknięcie samodzielnie.

Wśród pacjentów włączonych do badania *HELP OLE* odnotowano średnie zmniejszenie częstości ataków o 85,3% (SD 68,4; mediana zmniejszenia: 100%) (*Riedl 2018*).

Spośród pacjentów włączonych do okresu leczenia bez zaślepienia z grup *rollover* i *non-rollover* rutynowe leczenie zapobiegawcze ataków polegające na podawaniu C1-INH stosowało odpowiednio po 53 osoby. Chorzy ci po leczeniu LANA w dawce 300 mg e2w osiągnęli średnie zmniejszenie częstości ataków o 74,8% (mediana zmniejszenia 97,4%). Przedstawiono również wyniki dla pacjentów niestosujących wyjściowo rutynowego leczenia zapobiegawczego ataków HAE, w której to grupie średnie zmniejszenie częstości ataków wyniosło 90,2% (mediana zmniejszenia 100,0%). Jak zaznaczyli autorzy abstraktu konferencyjnego *Riedl 2019* pacjenci, którzy stosowali wyjściowo inną niż C1-INH formę ruty-

nowego leczenia zapobiegawczego (n = 19) również wykazywali zmniejszenie częstości ataków HAE po leczeniu lanadelumabem.

W trakcie badania *HELP* n = 3 pacjentów z grupy otrzymującej lanadelumab w dawce 150 mg e2w nie uzyskało odpowiedzi na leczenie. Jak podali autorzy abstraktu doniesienia konferencyjnego *Jacobs 2019* podawanie lanadelumabu w dawce 300 mg e2w tym pacjentom poprawia wyniki leczenia. U wszystkich chorych odnotowano zmniejszenie częstości ataków HAE o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim. Dodatkowo, u drugiego z pacjentów, u którego w czasie trwania badania *HELP* odnotowano 3 ataki o charakterze obrzęku krtani, po leczeniu lanadelumabem w dawce 300 mg e2w nie odnotowano żadnego tego typu ataku.

Spośród chorych, którzy w badaniu *HELP* stosowali PBO, do fazy leczenia bez zaślepienia włączono n = 33 pacjentów. W podgrupie tej odnotowano zmniejszenie częstości ataków HAE za okres leczenia w badaniu *HELP* vs okres leczenia w badaniu *HELP OLE* o średnio 2,00 (SD: 1,96) ataku/miesiąc (o średnio 81,9% [SD: 26,18] ataku/miesiąc) (*Tachdijan 2018*).

W badaniu *HELP OLE* porównywano również wyniki dla chorych, którym lanadelumab podawany był przez personel próby lub był administrowany samodzielnie (w domu lub w klinice) – pacjenci w wieku ≥ 12 lat mieli możliwość samodzielnego wykonywania wstrzyknięć po odpowiednim przeszkoleniu po 2 podaniu wykonanym przez personel badawczy. Jak podali autorzy doniesienia konferencyjnego *Lumry 2018* u 212 pacjentów z badania *HELP OLE*, 56,4% z 3157 dawek leków była wstrzykiwana samodzielnie przez badanych. Spośród 209 pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku $\geq 80\%$ dawek było podawanych przez personel badawczy u 61 pacjentów w porównaniu do 97 pacjentów, którzy wykonywali wstrzyknięcia samodzielnie. W grupach tych odnotowano średnie zmniejszenie częstości ataków odpowiednio o -2,1 (SD: 1,98) ataku/miesiąc i -3,3 (SD: 2,58) ataku/miesiąc.

Najnowsze wyniki badania *HELP OLE*, z okresu obserwacji do 31 sierpnia 2018 roku (mediana 20,7 [zakres: 0-26,1] miesięcy, średnio 19,7 miesięcy), przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Riedl 2019a*. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 44. Wyniki oceny miesięcznej częstości występowania ataków HAE; badanie *HELP OLE* (doniesienie *Riedl 2019a*).

Oceniany parametr	Grupa <i>rollover</i> (N = 109)	Grupa <i>non-rollover</i> (N = 103)
Średnia (SD) liczba ataków HAE ogółem		
Wyjściowo [^]	3,52 (2,48)	2,55 (2,75)
W okresie leczenia ^{^^}	0,29 (0,58)	0,23 (0,55)
Zmiana od wartości wyjściowej	-3,24 (2,41) -91,6% (13,8)	-2,32 (2,65) -82,0% (96,8)
Zmniejszenie częstości ataków HAE o \geq 70%	99 (93,4%)	91 (88,3%)
Średnia (SD) liczba ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego		
Wyjściowo [^]	3,04 (2,71)	bd.
W okresie leczenia ^{^^}	0,22 (0,42)	0,21 (0,54)
Zmiana od wartości wyjściowej	-2,83 (2,62) -92,6% (11,8)	bd.
Średnia (SD) liczba umiarkowanych/ciężkich ataków HAE		
Wyjściowo [^]	2,36 (2,14)	1,68 (2,43)
W okresie leczenia ^{^^}	0,22 (0,48)	0,20 (0,54)
Zmiana od wartości wyjściowej	-2,13 (2,05) -90,5% (17,7)	-1,47 (2,35) -76,5% (105,3)

[^] dla pacjentów z grupy *rollover*, wynik wyjściowy pochodził z pomiaru w fazie wstępnej badania *HELP*; dla chorych z grupy *non-rollover* wynik wyjściowy został wyznaczony w oparciu o zgłaszaną przez pacjentów liczbę ataków;

^{^^} okres leczenia dla pacjentów z grupy *rollover* zaczynał się w momencie otrzymania 2 dawki leku (po wstępnym okresie obserwacji do pierwszego ataku po 1 dawce leku), w przypadku grupy *non-rollover* okres obserwacji prowadzony był od dnia 0 (podanie 1 dawki leku).

Zarówno liczba ogólnych ataków HAE, a także liczba ataków wymagających leczenia ratunkowego oraz liczba ataków o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, uległy znacznemu zmniejszeniu podczas terapii lanadelumabem prowadzonej w ramach badania *HELP OLE*. Średnia liczba ataków w okresie leczenia, w grupie *rollover* wyniosła 0,29 (SD: 0,58), co oznaczało 91,6% zmniejszenie wobec wartości wyjściowej. Analogicznie, w grupie *non-rollover* średnia liczba ataków HAE wyniosła 0,23 (SD: 0,55), co stanowiło o 82,0% zmniejszeniu częstości ataków względem wartości wyjściowej. U 99 (93,4%) chorych z grupy *rollover*, oraz u 91 (88,3%) z grupy *non-rollover* odnotowano zmniejszenie częstości ataków o \geq 70%.

Informacje o średniej liczbie ataków w wybranych podgrupach chorych, z najdłuższego dotychczas raportowanego okresu obserwacji (odcięcie danych 31 sierpnia 2018 roku) badania *HELP OLE* przed-

stawiono w doniesieniach *Busse 2020* (ocena w podgrupie chorych w wieku 12 do < 18 lat), *Banerji 2020* (podgrupy wyróżnione względem wyjściowej częstości ataków) oraz *Paes 2020* (podgrupy wyróżnione względem stosowania bądź nie rutynowego leczenia zapobiegawczego).

Tabela 45. Wyniki oceny miesięcznej częstości występowania ataków HAE, analizy w podgrupach; badanie *HELP OLE* (doniesienia *Busse 2020*, *Banerji 2020* oraz *Paes 2020*).

Oceniany parametr	Grupa <i>rollover</i> (N = 109)	Grupa <i>non-rollover</i> (N = 103)
Podgrupa chorych w wieku 12 do < 18 lat		
Liczba pacjentów	8 (7,3%*)	13 (12,6%*)
Wyjściowa miesięczna częstość ataków HAE (SD)	1,65 (1,158)	1,54 (0,971)
Miesięczna częstość ataków HAE (SD) w trakcie leczenia	0,24 (0,346) -88,9% (11,27)	0,06 (0,115) -96,7% (6,37)
Podgrupy wyróżnione na podstawie wyjściowej miesięcznej częstości ataków, mediana % zmniejszenia częstości ataków od wartości wyjściowej (zakres)		
<1, n = 25 (11,8%), 0 vs 25	-92,2% (-100,0%; 852,8%)	
1 do <2, n = 74 (34,9%), 35 vs 39	-100,0% (-100,0%; -32,4%)	
2 do <3, n = 30 (14,2%), 19 vs 11	-98,1% (-100,0%; -21,7%)	
≥ 3, n = 83 (39,2%), 55 vs 28	-96,5% (-100,0%; -32,4%)	
Podgrupy wyróżnione względem wcześniejszego stosowania rutynowego leczenia zapobiegawczego, średnia liczba ataków (SD)		
Chorzy otrzymujących w rutynowym leczeniu zapobiegawczym C1-INH	N = 106/212 (50,0%, 53 vs 53)	
	W wywiadzie: 2,9 (2,8) Podczas terapii lanadelumabem: 0,3 (0,6); średnie zmniejszenie o 77,1% (mediana zmniejszenia: 97,0%)	
Chorzy nie otrzymujący rutynowego leczenia zapobiegawczego	N = 87/212 (41,0%, 47 vs 40)	
	W wywiadzie: 3,0 (3,8) Podczas terapii lanadelumabem: 0,2 (0,6); średnie zmniejszenie o 91,4% (mediana zmniejszenia: 98,8%)	

Podobnie jak w przypadku całej analizowanej populacji, lanadelumab w dużym stopniu zmniejszał częstość ataków HAE w porównaniu do okresu z przed leczenia w podgrupie chorych w wieku od 12 do < 18 lat, zarówno w grupie *rollover* (zmniejszenie o 88,9% [SD: 11,27]), jak i w grupie *non-rollover* (zmniejszenie o 96,7% [SD: 6,37]). Rozpatrując medianę % zmniejszenia częstości ataków od wartości wyjściowej w zależności od wyjściowej liczby ataków, również obserwowano znaczną redukcję po zastosowaniu lanadelumabu – w każdej z wyróżnionych podgrup, względem wyjściowej liczby ataków zmniejszenie ich częstości było większe niż 90%. Wcześniejsze stosowanie rutynowego leczenia zapo-

biegawczego nie wpływało widocznie na efektywność lanadelumabu – zmniejszenie częstości występowania ataków w ciągu miesiąca było podobne w grupie otrzymującej taką profilaktykę, oraz w grupie nie otrzymującej profilaktyki: średnio o 77,1% vs 91,4%, mediana zmniejszenia 97,0% vs 98,8%. Autorzy zaznaczyli, że pacjenci otrzymujący inne niż C1-INH rutynowe leczenie zapobiegawcze również doświadczali podobnego co pozostałe podgrupy zmniejszenia częstości ataków HAE podczas terapii lanadelumabem.

6.2.2 Liczba dni bez ataków HAE

W abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Riedl 2018* przedstawiono ponadto dane dotyczące długości okresu w czasie badania *HELP OLE*, w którym u leczonych lanadelumabem w dawce 300 mg e2w nie odnotowano ataków HAE. Dane te zebrano poniżej.

Tabela 46. Liczba dni bez ataków HAE; badanie *HELP OLE*.

N	LANA 300 mg e2w			
	liczba dni bez ataków HAE		czas trwania okresu bez ataków HAE	
	mediana [%]	średnia (SD) [%]	mediana [dni]	średnia (SD) [dni]
212	100%	97,4% (6,08)	100,5	125,7 (81,5)

Ogółem, pacjenci pozostawali wolni od ataków HAE przez większość okresu leczenia w ramach badania *HELP OLE*, średnio 97,4% (SD: 6,08) dni (mediana: 100% dni). Mediana czasu trwania okresu bez ataków HAE wyniosła 100,5 dni (średnia 125,7 dni; SD: 81,5).

Dodatkowe informacje o pacjentach pozostających bez ataków HAE, pochodzące z najdłuższego okresu obserwacji badania *HELP OLE* (odcięcie danych 31 sierpnia 2018 roku) przedstawiono w doniesieniach *Riedl 2019* oraz *Riedl 2020* – podsumowano je w tabeli poniżej.

Tabela 47. Ocena chorych pozostających wolnych od ataków HAE; badanie *HELP OLE* (doniesienia *Riedl 2019a* oraz *Riedl 2020*).

Oceniany parametr	Grupa <i>rollover</i> (N = 109)	Grupa <i>non-rollover</i> (N = 103)
Pacjenci pozostający bez ataków choroby	39 (36,8%)	45 (43,7%)
Pacjenci pozostający bez ataków choroby > 12 miesięcy	55* (50,9%)	67* (65,0%)
Pacjenci pozostający bez ataków choroby ≥ 6 miesięcy	83* (76,4%)	82* (79,6%)
Średnia liczba dni z atakami HAE w miesiącu	27,3	

Oceniany parametr	Grupa <i>rollover</i> (N = 109)	Grupa <i>non-rollover</i> (N = 103)
Średnia liczba dni bez ataków HAE		291,3

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, 39 (36,8%) chorych z grupy *rollover* oraz 45 (43,7%) z grupy *non-rollover* pozostawało wolnych od ataku choroby przez średnio 19 miesięcy okresu leczenia i $\geq 50\%$ chorych w obu grupach pozostawało wolnych od ataku choroby przez 3 miesiące po otrzymaniu pierwszej dawki leku. Ponad połowa (57,9% chorych: 50,9% w grupie *rollover* oraz 65,0% w grupie *non-rollover*) pacjentów pozostawała wolna od ataków choroby przez okres powyżej 12 miesięcy, natomiast 78,0% (76,4% w grupie *rollover* oraz 79,6% w grupie *non-rollover*) chorych pozostawało wolnych od ataków choroby przez ≥ 6 miesięcy. Ogółem, średnia liczba dni z atakami w miesiącu wynosiła 27,3, natomiast średnia liczba bez ataków HAE w całym okresie obserwacji wyniosła 291,3.

6.2.3 Jakość życia

Informacje odnośnie oceny jakości życia w badaniu *HELP OLE* przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Lumry 2019*. Wyniki dotyczyły analizy *interim* badania i nie podano szczegółowo w doniesieniu jakiego okresu dotyczyła ta analiza. Biorąc jednak pod uwagę, że inne doniesienia dotyczące badania *HELP OLE* prezentowane przez autorów na tej samej konferencji (konferencja ACAAAL z listopada 2019 roku) przedstawiały wyniki z okresu od 26 maja do 31 sierpnia 2018 roku, można założyć że ta analiza *interim* również dotyczyła tego okresu. Jakość życia oceniano przy pomocy kwestionariusza AE-QoL, administrowanego miesięcznie do 182 dnia badania, następnie co 6-8 tygodni do dnia 518. Szczegóły narzędzia opisano w załączniku do niniejszej analizy – należy wspomnieć, że wynik mieścił się w zakresie od 0 do 100 i niższa wartość oznaczała mniejsze upośledzenie jakości życia. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 48. Wyniki oceny jakości życia (AE-QoL); badanie *HELP OLE* (doniesienie *Lumry 2019*).

Oceniany parametr	Grupa <i>rollover</i> (N = 109)		Grupa <i>non-rollover</i> (N = 103)	
	Średni wynik wyjściowy (SD)	Zmiana wyniku (SD) w 518 dniu badania	Średni wynik wyjściowy (SD)	Zmiana wyniku (SD) w 518 dniu badania
Wynik ogólny	31 (23)	-9 (17)	39 (20)	-23 (18)
Ocena funkcjonowania	23 (27)	-10 (23)	37 (27)	-27 (25)
Ocena zmęczenia/nastroju	33 (27)	-7 (21)	37 (23)	-17 (20)
Ocena strachu/wstydu	36 (27)	-11 (20)	46 (23)	-27 (23)
Ocena odżywienia	25 (28)	-7 (27)	30 (27)	-17 (23)

Wyjściowe wyniki oceny jakości życia były nieco wyższe w każdej z rozpatrywanych domen w grupie *non-rollover*, co świadczyło o gorszej wyjściowo jakości życia w tej podgrupie niż wśród chorych *rollover* (przechodzących do fazy *OLE* z podstawowej fazy badania *HELP*). W obu grupach odnotowano poprawę jakości życia, zarówno w kategorii ogólnej, jak i w poszczególnych ocenianych domenach, przy czym efekt poprawy jakości życia był wyraźnie wyższy w grupie *non-rollover*: -9 (SD: 17) vs -23 (SD: 18) dla wyniku ogólnego (*rollover* vs *non-rollover*), oraz -10 (SD: 23) vs -27 (SD: 25) dla oceny funkcjonowania, -7 (SD: 21) vs -17 (SD: 20) dla oceny zmęczenia/nastroju, -11 (SD: 20) vs -27 (SD: 23) dla oceny strachu/wstydu oraz -7 (SD: 27) vs -17 (SD: 23) dla oceny odżywienia.

6.2.4 Rutynowe leczenie zapobiegawcze w profilaktyce przedzabiegowej

W abstrakcie konferencyjnym *Staubach 2019* przedstawiono skuteczność stosowania profilaktyki krótkoterminowej (STP, z ang. *short-term prophylaxis*) przedzabiegowo w trakcie rutynowego leczenia zapobiegawczego lanadelumabem w populacji pacjentów zakwalifikowanych do rozszerzonej fazy badania *HELP – HELP OLE*. Dane zbierano pomiędzy 26 maja 2016 roku, a 1 września 2017 roku. Oceniano ryzyko wystąpienia ataku podczas procedury inwazyjnej wśród pacjentów w trakcie rutynowego leczenia profilaktycznego lanadelumabem w podgrupach wyróżnionych pod względem zastosowanej wcześniej profilaktyki okołozabiegowej (*Staubach 2019*). Za atak związany z daną procedurą medyczną uznawano ataki występujące w czasie do 7 dni od przeprowadzenia procedury. W tabeli poniżej przedstawiono uzyskane wyniki.

Tabela 49. Rutynowe leczenie zapobiegawcze w profilaktyce przedzabiegowej; STP vs brak STP; badanie *HELP OLE* (*Staubach 2019*).

Wystąpienie ataku HAE okołozabiegowo	STP, n (%) N = 17	brak STP, n (%) N = 26	p
Wystąpienie ataku	5 (29,4)	5 (19,2)	-
Brak ataku	12 (70,6)	21 (80,8)	0,481

STP profilaktyka krótkoterminowa (z ang. *short-term prophylaxis*).

W badaniu *HELP OLE* 25 pacjentów leczonych lanadelumabem zostało poddanych ogółem 43 inwazyjnym procedurom podczas trwania próby. Spośród 17 procedur, w trakcie których zastosowano profilaktykę okołozabiegową w 12 (70,6%) przypadkach nie zaobserwowano wystąpienia ataku. Wśród 26 procedur, podczas których nie zastosowano STP w 21 (80,8%) nie zaobserwowano ataku HAE. Różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie były istotne statystycznie. Podsumowując, zastosowanie krótkotrwałej profilaktyki przed procedurami inwazyjnymi, przy jednoczesnym stosowaniu długoterminowego leczenia zapobiegawczego lanadelumabem nie wpływa istotnie na ryzyko wystąpienia ataku. Wydaje się, że możliwe jest odstąpienie od zastosowania profilaktyki okołozabiegowej wśród pacjentów leczonych lanadelumabem.

6.3 Bezpieczeństwo

W doniesieniu konferencyjnym *Busse 2019* odnaleziono informacje na temat oceny bezpieczeństwa w fazie wydłużonej próby *HELP*, w której bez zaślepienia pacjenci otrzymywali LANA 300 mg e2w. Podczas jej trwania u 9 pacjentów (spośród 21 [9,9%] chorych w wieku od 12 do < 18 lat) odnotowano 65

TEAEs związanych z leczeniem lanadelumabem, niebędących sklasyfikowanymi jako ciężkie. Ponadto w doniesieniu konferencyjnym *Lumry 2018* podano, że odsetki dawek powodujących reakcje w miejscu iniekcji po podaniu przez personel próby lub samodzielnie w domu lub w klinice wyniosły odpowiednio 19,4%, 21,5% i 16,9%. W dniu 266, 70,9% chorych, którym lek podawał personel badania preferowało podanie podskórnego leku w porównaniu do 7,3%, którzy lek administrowali samodzielnie w domu. W tym samym punkcie czasowym w wymienionych grupach odpowiednio 59,3% i 52,5% raportowało, że podanie podskórnego leku jest łatwiejsze i wygodniejsze.

W doniesieniu konferencyjnym *Johnston 2019* zaprezentowano wyniki oceny bezpieczeństwa w prowadzonej fazie OLE, z nowej analizy interim prowadzonej w dłuższym okresie (dane od 26 maja 2016 do 31 sierpnia 2018). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 50. Wyniki oceny bezpieczeństwa; badanie *HELP OLE* (doniesienie *Johnston 2019*).

Zdarzenia niepożądane	Grupa <i>rollover</i> (N = 109) n/N (%)	Grupa <i>non-rollover</i> (N = 103) n/N (%)
TEAEs	104/109 (95,4%)	98/103 (95,1%)
TEAEs uznane za związane z leczeniem [^]	46/109 (42,2%)	60/103 (58,3%)
ból w miejscu iniekcji	37/109 (33,9%)	44/103 (42,7%)
rumień w miejscu iniekcji	13/109 (11,9%)	16/103 (15,5%)
wybroczyny w miejscu iniekcji	5/109 (4,6%)	10/103 (9,7%)
SAEs ^{^^}	10/109 (9,2%)	6/103 (5,8%)
TEAEs specjalnego zainteresowania:	4/109 (3,7%)	4/103 (3,9%)
reakcje w miejscu iniekcji specjalnego zainteresowania ^{**}	2/109 (1,8%)	1/103 (1,0%)
nadwrażliwość	0/109 (0,0%)	4/103 (3,9%)
krwotok z pochwy ^{***}	2/109 (1,8%)	0/103 (0,0%)
Przeciwciała przeciwko stosowanemu lekowi:	13/109 (11,9%)	8/103 (7,8%)
neutralizujące przeciwciała	3/109 (2,8%)	3/103 (2,9%)

[^] przedstawiono zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem występujące u $\geq 5\%$ chorych z danej grupy

^{^^} nie odnotowano ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych uznanych za związane ze stosowanym leczeniem;

^{**} zdarzenia te obejmowały rumień w miejscu iniekcji, stan zapalny, pokrzywkę;

^{***} zdarzenie uznane za niezwiązane z leczeniem lanadelumabem.

W momencie odcięcia danych dla analizy *interim* badania *HELP OLE*, 212 chorych (109 w grupie *rollover* oraz 103 w grupie *non-rollover*) otrzymało lanadelumab i 186 (87,7%) pozostawało w badaniu. Ogółem, 193 (91%) chorych otrzymywało leczenie przez przynajmniej 12 miesięcy, oraz 27 (12,7%) otrzymywało lek przez przynajmniej 24 miesiące. W większości przypadków (około 95%), obserwowane zdarzenia niepożądane miały łagodny/umiarkowany charakter. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanych związanych z leczeniem był ból w miejscu iniekcji, obserwowany u 33,9% chorych z grupy *rollover*, oraz u 42,7% chorych z grupy *non-rollover* (większość stanowiły przypadki łagodnego bólu). Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania ogółem raportowano u 8 (3,8%) pacjentów – żadne z nich nie były ciężkie (*serious*). Z kolei ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) odnotowano u 9,2% chorych z grupy *rollover*, oraz u 5,8% z grupy *non-rollover*. Sześciu pacjentów (2,8%) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, z czego jedno z tych zdarzeń zostało uznane za związane z leczeniem (pokrzywka w miejscu iniekcji). Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych z wiązanych z leczeniem, ani zgonów. Przeciwciała skierowane przeciwko lanadelumabowi stwierdzono u 21 (9,9%) chorych, w tym u 6 (2,8%) stwierdzono neutralizujący poziom przeciwciał, ale bez widocznego wpływu na skuteczność prowadzonego leczenia.

Dodatkowo w doniesieniu *Busse 2020* zaznaczono, że spośród 21/212 (9,9%) chorych w wieku od 12 do < 18 lat, u 11 odnotowano 117 zdarzeń niepożądanych związanych z lanadelumabem – żadne z nich nie było ciężkie lub w poważnym stopniu nasilenia.

7 Lanadelumab vs placebo – badanie z randomizacją fazy I *DX-2930-02*

7.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano badanie kliniczne fazy Ib z randomizacją i podwójnym zaślepieniem *DX-2930-02* (NCT02093923), w którym oceniano lanadelumab [LANA] względem placebo [PBO], u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy. Wyniki kliniczne badania opublikowano w 1 publikacji, *Banerji 2017*.

Próba ta miała charakter badania przeprowadzanego metodą wielokrotnej dawki rosnącej (z ang. *Multiple Ascending Dose*). Chorzy byli rozdzielani w stosunku 2:1 do grup (kohort) otrzymujących lanadelumab w dawce 30 mg, 100 mg, 300 mg i 400 mg lub placebo. Każdy pacjent otrzymywał dwa podania leku lub placebo, w odstępie 14 dni (e2w; podanie w dniach 1 i 15). W niniejszej analizie uwzględniono wyniki wyłącznie dla grupy chorych otrzymujących lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie (e2w), ponieważ jest to dawkowanie zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Zakładano, że każda kohorta będzie obejmowała 6 pacjentów (4 otrzymujących leczenie aktywne oraz 2 z grupy placebo), jednak z uwagi na elastyczny schemat dawkowania zastosowany w próbie możliwe było włączenie do 18 dodatkowych pacjentów (12 otrzymujących leczenie aktywne oraz 6 z grupy placebo), celem uzyskania 36 osób leczonych w próbie. Pacjenci mogli być włączeni do próby wyłącznie jeden raz i nie mogli zostać uwzględnieni w innej z kohort. Osoby, które nie otrzymały obu dawek leku mogły być zastępowane, jednak wciąż prowadzona była u nich ocena w ramach zaplanowanych badaniami wizyt.

Celem badania była ocena bezpieczeństwa oraz farmakokinetyki i farmakodynamiki leku, jak również ocena immunogenności związanej z wielokrotnymi podaniami podskórnymi leku i skuteczności. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła liczba ataków HAE na tydzień w okresie od 8 dnia do 50 dnia. Predefiniowaną analizę skuteczności dla pierwszorzędowego punktu końcowego wykonano w populacji chorych z grup dwóch najwyższych dawek lanadelumabu (300 i 400 mg) oraz wśród pacjentów z grupy placebo, którzy mieli ≥ 2 ataki HAE w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania. Jak podkreślili autorzy publikacji pozwoliło to uwzględnić w analizie pacjentów o dużym prawdopodobieństwie wystąpienia ≥ 1 ataku HAE w okresie od 8 dnia do 50 dnia. Dodatkowo przeprowadzono analizę skuteczności z wykluczeniem dwóch pacjentów z grupy otrzymującej lanadelumab w dawce 400 mg (pierwszemu z nich przed wykluczeniem z badania podano wyłącznie jedną dawkę przypisanego leczenia, natomiast u drugiego pacjenta już po włączeniu stwierdzono brak spełnienia kryteriów włączenia).

Analiza bezpieczeństwa była prowadzona wśród wszystkich chorych włączonych do badania, którym podano przynajmniej jedną dawkę przypisanego leczenia.

Rekrutacja do badania prowadzona była w 14 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych, Włoszech i Jordanii. Próba była finansowana przez firmę *Dyax*, a sponsor brał udział w przygotowaniu projektu metodologicznego próby oraz analizie jej wyników oraz przygotowaniu manuskryptu publikacji.

Tabela 51. Charakterystyka metodyki badania *DX-2930-02*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>DX-2930-02</i> (<i>Banerji 2017</i>) NCT02093923	–	IIA/5 (R3, B2, W0)	120 dni ¹	tak ²	LANA 300 mg e2w vs PBO: 5 vs 13	ocena skuteczności ³ ocena bezpieczeństwa ⁴	14 (USA, Włochy, Jordania)	<i>Dyax</i>

- okres obserwacji wynosił 120 dni (17 tygodni); okres leczenia wynosił 14 dni (2 dawki leku lub placebo); badanie było poprzedzone skryningiem (do 28 dni przed włączeniem pierwszego chorego);
- zakładano, że każda kohorta będzie obejmowała 6 pacjentów (4 otrzymujących leczenie aktywne oraz 2 z grupy placebo), jednak z uwagi na elastyczny schemat dawkowania zastosowany w próbie możliwe było włączenie do 18 dodatkowych pacjentów (12 otrzymujących leczenie aktywne oraz 6 z grupy placebo), celem uzyskania 36 osób leczonych w próbie;
- predefiniowaną analizę skuteczności dla pierwszorzędnego punktu końcowego (liczba ataków HAE na tydzień w okresie od 8 dnia do 50 dnia) wykonano w populacji chorych z grup dwóch najwyższych dawek lanadelumabu (300 i 400 mg) oraz wśród pacjentów z grupy placebo, którzy mieli ≥ 2 ataki HAE w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania; dodatkowo przeprowadzono analizę z wykluczeniem dwóch pacjentów;
- wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali leczenie.

Łącznie 37 chorych zostało poddanych randomizacji, w tym 5 pacjentów do grupy otrzymującej lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie i 11 pacjentów do grupy placebo. Wszyscy pacjenci zostali uwzględnieni w analizie bezpieczeństwa, natomiast w analizie skuteczności uwzględniono odpowiednio 80% i 100% chorych z grup LANA 300 mg e2w i PBO. Żaden z pacjentów nie ukończył przedwcześnie leczenia ani nie zakończył udziału w badaniu.

Tabela 52. Przepływ chorych w badaniu *DX-2930-02*.

Etap badania	LANA 300 mg e2w	PBO
Randomizacja	37	
	5	11
Włączenie do pierwotnej analizy	4 (80%*)	11 (100%*)
Włączenie do analizy bezpieczeństwa	5 (100%*)	11 (100%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *DX-2930-02* przeprowadzono randomizację w stosunku 2:1 do grup otrzymujących lanadelumab lub placebo, przydział prowadzono w sposób sekwencyjny, bez zastosowania stratyfikacji z uwagi na częstość lub nasilenie ataków HAE w wywiadzie z wykorzystaniem systemu IWRS (z ang.

TAKHZYRO
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczyń nerwowych

Interactive Web-based Randomization System). Badanie było określane jako próba z podwójnym zaślepieniem, które utrzymywano poprzez zastosowanie placebo. Pacjenci z grup 30 i 100 mg otrzymywali po jednym wstrzyknięciu leku lub jednym wstrzyknięciu placebo w zależności od przydziału do ramienia badania, natomiast chorzy z grup 300 i 400 mg dwa wstrzyknięcia leku lub placebo w końcową górą – z uwagi na charakter próby (prowadzonej metodą wielokrotnej dawki rosnącej) nie miało to wpływu na zniesienie zaślepienia. Zaślepienie pacjentów, badaczy oraz personelu badawczego utrzymywano aż do momentu zakończenia zaplanowanego leczenia i zamknięcia bazy danych, natomiast zaślepienie sponsora próby utrzymywano przynajmniej do wizyty kontrolnej w 36 dniu dla ostatniego chorego włączonego do grupy najwyższego dawkowania lanadelumabu (czyli do czasu przeprowadzenia analizy *interim*). Dopuszczano zniesienie zaślepienia przez sponsora badania z przyczyn bezpieczeństwa. W badaniu stosowano zaślepioną ocenę wyników bezpieczeństwa w okresie obserwacji (*blinded medical monitor*). W związku z powyższym, ryzyko błędu systematycznego wynikającego z zastosowania nieprawidłowej procedury randomizacji, brakiem jej zaślepienia a także z brakiem zaślepienia pacjentów, personelu medycznego oraz braku zaślepienia oceny wyników uznano za niskie. Ryzyko błędu systematycznego wynikające z selektywnej prezentacji wyników uznano za niskie: wyniki badania zostały szczegółowo opublikowane – opublikowano wszystkie kluczowe do potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa leku wyniki. Nie przedstawiono informacji dotyczących utraty pacjentów z badania, jak również przyczyn przedwczesnego zakończenia badania oraz leczenia, jednak na podstawie liczby chorych uwzględnionych w analizach należy sądzić, że nie doszło do takiej utraty. Z uwagi na powyższe ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikającego z niekompletności wyników uznano za niskie. Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Szczegółową ocenę ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration* zawiera Tabela 9.

Tabela 53. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *DX-2930-02*, przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*.

Ocena ryzyka błędu systematycznego i uzasadnienie	
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	randomizacja w stosunku 2:1 do grup otrzymujących LANA lub PBO; randomizacja prowadzona w sposób sekwencyjny, bez zastosowania czynników stratyfikacji (nie opisano szczegółowo procesu randomizacji) z wykorzystaniem systemu IWRS
Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)	randomizacja prowadzona w sposób sekwencyjny, bez zastosowania czynników stratyfikacji, z wykorzystaniem systemu IWRS
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	podwójne zaślepienie, które utrzymywano za pomocą stosowanego w badaniu placebo: pacjenci z grup 30 i 100 mg LANA otrzymywali po jednym wstrzyknięciu leku lub jednym wstrzyknięciu placebo, natomiast chorzy z grup 300 i 400 mg LANA

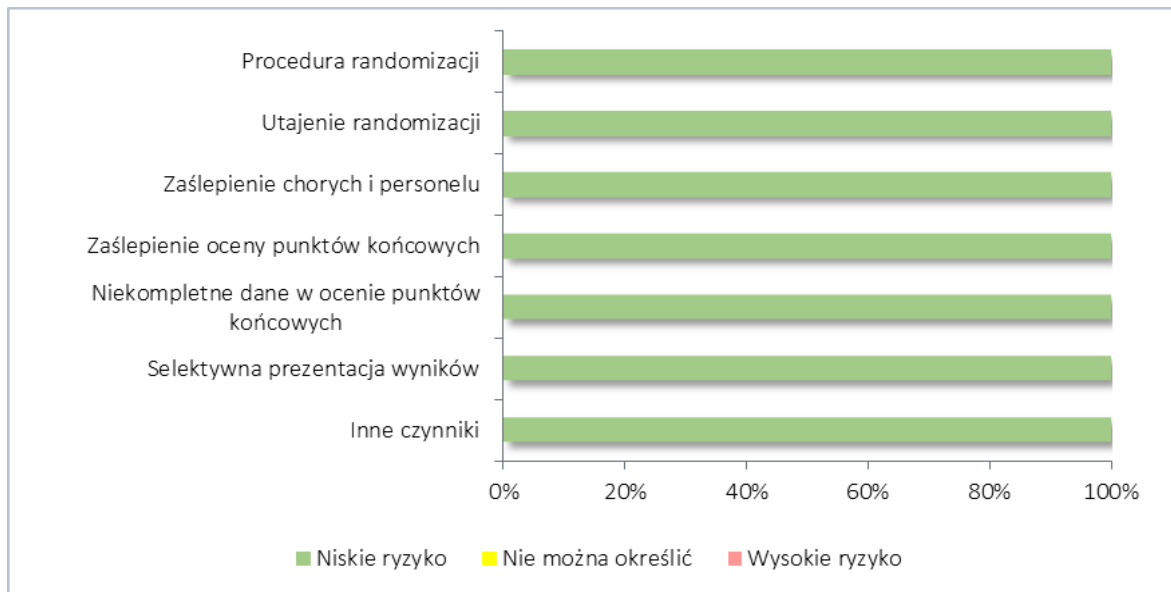
Ocena ryzyka błędu systematycznego i uzasadnienie	
	dwa wstrzyknięcia leku lub placebo w kończynę górną; zaślepienie pacjentów, badaczy oraz personelu badawczego utrzymywano aż do momentu zakończenia zaplanowanego leczenia i zamknięcia bazy danych, natomiast zaślepienie sponsora próby utrzymywano przynajmniej do wizyty kontrolnej w 36 dniu dla ostatniego chorego włączonego do grupy najwyższego dawkowania lanadelumabu
Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	w badaniu stosowano zaślepioną ocenę wyników bezpieczeństwa w okresie obserwacji (<i>blinded medical monitor</i>)
Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	nie przedstawiono informacji dotyczących utraty pacjentów z badania, jak również przyczyn przedwczesnego zakończenia badania oraz leczenia jednak na podstawie liczby chorych uwzględnionych w analizach należy sądzić, że nie doszło do takiej utraty
Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	wyniki badania zostały szczegółowo opublikowane – opublikowano wszystkie kluczowe do potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa leku wyniki
Inne czynniki (<i>other bias</i>)	nie zidentyfikowano innych czynników

■ Kolorem zielonym oznaczono niskie ryzyko błędu systematycznego;

■ Kolorem czerwonym oznaczono wysokie ryzyko błędu systematycznego;

■ Kolorem żółtym oznaczono niejednoznaczne ryzyko błędu systematycznego (nie można określić).

Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu DX-2930-02.



7.2 Charakterystyka włączonej populacji

7.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *DX-2930-02* włączano pacjentów obojga płci po ukończeniu 18 lat z udokumentowanym rozpoznaniem wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (typ I lub II). Poprzez udokumentowane rozpoznanie HAE rozumiano spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:

- udokumentowany wywiad kliniczny w kierunku HAE;
- stężenie lub aktywność C1-INH <40% wartości prawidłowych; pacjenci z wartościami 40 – 50% mogli być włączeni, o ile mieli także stężenie C4 poniżej normy i dodatni wywiad rodzinny odpowiadający HAE typu I lub II;
- wiek w momencie wystąpienia pierwszego ataku HAE ≤ 30 lat lub wywiad rodzinny odpowiadający występowaniu HAE typu I lub II.

Dodatkowo wymagano by u chorych stwierdzono ≥ 2 ataki HAE w ostatnim roku, w tym ≥ 1 atakiem HAE w okresie ostatnich 6 miesięcy.

W badaniu nie mogli brać udziału pacjenci, którzy otrzymywali rutynowe leczenie zapobiegawcze w ciągu 90 dni przed skryningiem, stosowali preparaty C1-INH w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego i/lub w ramach leczenia na żądanie przez łączny okres stosowania > 30 dni w ciągu ostatnich 90 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu lub preparaty C1-INH w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu, brali udział w innym badaniu klinicznych (w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu), otrzymujących inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę lub leki zawierające estrogeny wchłaniane ogólnoustrojowo (w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu) lub z ekspozycją na przeciwciała monoklonalne lub białko rekombinowane z domeną Fc (w ciągu ostatnich 5 lat). Szczegółowe informacje dotyczące kryteriów selekcji w badaniu zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 54. Kryteria selekcji chorych w badaniu DX-2930-02.

Kryteria selekcji	Badanie DX-2930-02
Kryteria włączenia	
Kryteria kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> • udokumentowane rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II, tj. spełnienie wszystkich poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> – udokumentowany wywiad kliniczny w kierunku HAE (napady obrzęku obejmujące tkankę podskórną lub śluzówki, bez świądu i towarzyszącej pokrzywki); – stężenie lub aktywność C1-INH <40% wartości prawidłowych; pacjenci z wartościami 40 - 50% mogli być włączeni, o ile mieli także stężenie C4 poniżej normy i dodatni wywiad rodzinny odpowiadający HAE typu I lub II; – wiek w momencie wystąpienia pierwszego ataku HAE ≤ 30 lat lub dodatni wywiad rodzinny odpowiadający HAE typu I lub II; • wystąpienie ≥2 ataków HAE w ostatnim roku, z ≥1 atakiem HAE w ciągu ostatnich 6 miesięcy
Kryteria demograficzne	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • wymagano by pacjenci byli zdolni do przeczytania, zrozumienia i podpisania świadomej zgody • kobiety zdolne do rozrodu muszą wyrazić zgodę na abstynencję lub stosować dwie akceptowalne metody antykoncepcji począwszy od skryningu do 30 dni po zakończeniu badania (prezerwatywy z lub bez środka plemnikobójczego, doustne środki antykoncepcyjne zawierające progesteron hamujące owulację, wkładki domaciczne lub wewnątrzmaciczny system hormonalny); kobieta, której partner poddał się zabiegowi wazektomii musi wyrazić zgodę na stosowanie jednej dodatkowej medycznie zaakceptowanej formy antykoncepcji; kobiety musiały wyrazić zgodę na kontynuowanie powyższych metod antykoncepcji przez 30 dni po ostatniej wizycie lekarskiej w czasie badania • mężczyźni, również poddani sterylizacji chirurgicznej (wazektomia), których partnerki są zdolne do rozrodu muszą wyrazić zgodę na abstynencję lub stosować medycznie zaakceptowaną metodę antykoncepcji począwszy od skryningu do 60 dni po ostatniej wizycie lekarskiej w czasie badania
Kryteria wykluczenia	
Kryteria kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> • towarzysząca diagnoza obrzęku naczynioruchowego innego typu, takiego jak nabyty obrzęk naczynioruchowy, dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z prawidłowym stężeniem inhibitora C1 (typ III), idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy lub nawracający obrzęk naczynioruchowy z pokrzywką • zdiagnozowane zakażenie HIV • aktywne choroby wątroby (ostre lub przewlekłe HBV lub HCV, alkoholowa lub niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby) • którakolwiek z nieprawidłowości w badaniu czynności wątroby: aminotransferaza alaninowa >3 × GGN lub aminotransferaza asparaginianowa >3 × GGN, bilirubina całkowita >1,5 × GGN (chyba, że podwyższona bilirubina jest rezultatem zespołu Gilberta) • uzależnienie w wywiadzie • schorzenia pacjenta, które w opinii badaczy lub sponsora badania wskazywałyby na narażenie bezpieczeństwa chorego lub wpływ na <i>compliance</i>, co wyklucza pomyślny udział w badaniu lub powodowałoby trudności w interpretowaniu wyników
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> • otrzymywanie rutynowego leczenia zapobiegawczego (C1-INH, atenuowane androgeny, leki antyfibrynolityczne) w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu • stosowanie preparatów C1-INH w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego i/lub w ramach leczenia na żądanie przekraczające łączny okres stosowania 30 dni w ciągu ostatnich 90 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu; jakiegokolwiek podanie C1-INH w ciągu 7 dni

Kryteria selekcji	Badanie <i>DX-2930-02</i>
	<p>przed rozpoczęciem leczenia w badaniu</p> <ul style="list-style-type: none"> • udział w innym badaniu klinicznych w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu • ekspozycja na przeciwciała monoklonalne lub białko rekombinowane z domeną Fc w ciągu ostatnich 5 lat • otrzymywanie inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę lub leków zawierających estrogeny wchłanianych ogólnoustrojowo (np. doustne środki antykoncepcyjne lub hormonalna terapia zastępcza) w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu • otrzymywanie androgenów (np. stanozolol, danazol, oxandrolon, metyltestosteron lub testosteron) w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu • pacjenci z założonym cewnikiem wewnętrznym
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • ciąża lub karmienie piersią

7.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do badania *DX-2930-02* włączano pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. W publikacji określono, że u 84% z wszystkich włączonych do próby pacjentów zdiagnozowano typ I HAE, u 11% typ II, a u 5% typ nie został sprecyzowany. Wszyscy włączeni do próby pacjenci byli rasy białej.

Wśród 29 chorych ze wszystkich grup uwzględnionych w próbie *DX-2930-02* w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed włączeniem do badania stosowano leczenie na żądanie w czasie ataku HAE; najczęściej stosowaną terapią był ikatybant (u 17 chorych).

Zastosowane w badaniu *DX-2930-02* kryteria włączenia oraz charakterystyki chorych są bardzo zbliżone do kryteriów włączenia do próby *HELP* oraz z kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego – w każdym z przypadków umożliwiają włączenie chorych z HAE typu I lub II z często występującymi atakami obrzęku naczynioruchowego w przeszłości.

Szczegółowe wyjściowe charakterystyki pacjentów z próby *DX-2930-02* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 55. Wyjściowa charakterystyka demograficzna chorych w badaniu *DX-2930-02*.

Parametr	Badanie <i>DX-2930-02</i>	
	LANA 300 mg e2w (N=5)	PBO (N=11)
Wiek, średnia (SD); zakres [lata]	33,2 (10,0); 22-46	41,2 (13,7); 18-71
Liczba mężczyzn, n (%)	4 (80%)	6 (46%)
Rasa biała [^]	5* (100%)	11* (100%)

Parametr	Badanie DX-2930-02	
	LANA 300 mg e2w (N=5)	PBO (N=11)
Liczba ataków choroby w ostatnich 12 miesiącach; średnia (SD); zakres	14,8 (12,4); 6-36	22,7 (35,9); 3-140
Liczba ataków w ostatnich 3 miesiącach; średnia (SD); zakres	3,6 (3,1); 1-9	6,3 (8,9); 0-35
Ataki obejmujące krtań w wywiadzie, n (%)	2 (40%)	6 (46%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ jeden pacjent został zidentyfikowany jako osoba pochodzenia hiszpańskiego lub latynoskiego.

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

W badaniu DX-2930-02 chorych przydzielano do grup otrzymujących podanie podskórne lanadelumabu w dawkach 30 mg, 100 mg, 300 mg i 400 mg lub placebo zawierającego nieaktywne składniki badanego leku. Pacjenci otrzymywali placebo w objętości dopasowanej do objętości LANA dla danej kohorty badanych. Każdy pacjent otrzymywał wstrzyknięcia leku lub placebo, odpowiednio w dniu 1 i 15, a następnie był obserwowany przez kolejnych 15 tygodni (105 ± 3 dni). Wizyty kontrolne odbywały się w dniu 2, 4 i 8 po podaniu pierwszej dawki oraz w dniu 16, 18, 22, 29 ± 1 , 36 ± 1 , 50 ± 2 , 64 ± 2 , 92 ± 3 i 120 ± 3 . W protokole badania przewidziano dodatkowe wizyty w celu oceny ostrych ataków HAE (maksymalnie 4 na pacjenta, nie więcej niż jedna mogła przypadać na okres 36 pierwszych dni od włączenia, chyba że przypadała ona na ten sam dzień co wizyta planowana). Łączny czas pozostawania pacjenta w badaniu wynosił do 120 dni. Leczenie było przerywane w przypadku wystąpienia SAEs lub klinicznie istotnych AEs związanych z podaniem lanadelumabu, które w opinii badacza i osoby monitorującej badanie zagrażały pacjentowi.

Wymagano, by w dokumentacji medycznej chorych zebrane były wszystkie istotne informacje dotyczące leczenia otrzymywanego przez chorych w ciągu 30 dni przed podaniem pierwszej dawki ocenianego leczenia. Informacje dotyczące leczenia dodatkowego (w tym leków bez/na receptę, leków ziołowych i suplementów witaminowych, procedur chirurgicznych lub diagnostycznych) były zapisywane w formie elektronicznych opisów przypadków (eCRF, z ang. *electronic Case Report Form*), z opisem nazwy stosowanej substancji oraz czasu trwania leczenia. W protokole badania szczegółowo opisano dodatkowe leczenie dozwolone i zabronione przed i w trakcie trwania badania (informacje te przedstawiono również w tabeli poniżej).

Tabela 56. Opis interwencji stosowanych w badaniu *DX-2930-02*.

	Badanie <i>DX-2930-02</i>	
	LANA	PBO
Leczenie oceniane	<ul style="list-style-type: none"> lanadelumab w dawkach¹ 30 mg, 100 mg, 300 mg i 400 mg każda fiołka zawierała 1 ml roztworu składającego się z 100 mg LANA oraz nieaktywnych składników (roztwór o pH 6,0 zawierający 30 mM dwuwodnego fosforanu disodu, 8,6 mM kwasu cytrynowego, 50 mM histydyny, 90 mM chlorku sodu, 0,01% polisorbatu 80) 	<ul style="list-style-type: none"> placebo zawierające się z nieaktywne składniki badanego leku (roztwór o pH 6,0 zawierający 30 mM dwuwodnego fosforanu disodu, 8,6 mM kwasu cytrynowego, 50 mM histydyny, 90 mM chlorku sodu, 0,01% polisorbatu 80)
	<ul style="list-style-type: none"> oceniany lek podawano we wstrzyknięciu podskórnym w kończynę górną 	<ul style="list-style-type: none"> placebo podawano we wstrzyknięciu podskórnym w kończynę górną pacjenci otrzymywali placebo w objętości dopasowanej do objętości LANA dla danej kohorty badanych
	<ul style="list-style-type: none"> każdy pacjent otrzymywał wstrzyknięcie w dniu 1; kolejną dawkę podawano w dniu 15 po każdym podaniu pacjent był obserwowany przez personel badawczy przez 4 godziny 	
Leczenie dozwolone	<ul style="list-style-type: none"> leczenie schorzeń współistniejących z wyjątkiem z zastosowaniem leków określonych jako zabronione leczenie AEs występujących w trakcie badania interwencje medyczne uznane za konieczne przez badaczy nie zastosowano ograniczeń żywieniowych, dotyczących przyjmowanych płynów lub aktywności fizycznej 	
Leczenie ataków	<ul style="list-style-type: none"> leczenie ostrych ataków HAE mogło być prowadzone, z wyjątkiem z zastosowaniem leków określonych jako zabronione 	
Leczenie zabronione	<p>Rutynowe leczenie zapobiegawcze HAE (stosowanie C1-INH w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego, atenuowane androgeny, leki antyfibrynolityczne); inhibitory konwertazy angiotensyny, leki zawierające estrogen o wchłanianiu ogólnoustrojowym (tj. antykoncepcja doustna, hormonalna terapia zastępcza), androgeny (np. stanozolol, danazol, oxandrolon, metyltestosteron lub testosteron); jakiegokolwiek leki lub technologie medyczne oceniane w badaniach klinicznych</p>	

1 w niniejszej analizie uwzględniono wyniki wyłącznie dla grupy chorych otrzymujących lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tyg., ponieważ jest to dawkowanie zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

7.4 Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności klinicznej oparta była na ocenie liczby, częstości i rodzaju (nasilenie i lokalizacja) ataków HAE (każdy atak HAE traktowano jako zdarzenie niepożądane, AEs). Prowadzono również ocenę użycia leków w trakcie ostrych ataków HAE. Informacje na temat ataków (zarówno w trakcie leczenia w badaniu, jak i wartości wyjściowe przed jego rozpoczęciem) były raportowane przez chorych. Pacjenci mieli możliwość, jednak nie było to wymagane, zgłoszenia się do ośrodka prowadzącego badanie po ataku HAE w celu pobrania próbek krwi do oceny biomarkerów, stężenia funkcjonalnego C1-INH, farmakokinetyki i farmakodynamiki (maksymalnie 4 wizyty na pacjenta, z czego nie więcej niż jedna mogła przypadać na okres 36 pierwszych dni od włączenia, chyba że przypadała ona na ten sam dzień co wizyta planowana). Odnotowywano zdarzenia występujące w okresie 7 dni (168 godzin). Jako pojedynczy atak HAE traktowano zdarzenie występujące ≥ 24 godziny od rozpoczęcia i zakończenia poprzedniego ataku. W przypadku, gdy atak HAE występował i zakończył się w okresie przed podaniem pierwszej dawki przypisanego leczenia nie uwzględniano go w analizie skuteczności.

W ocenie skuteczności nie stosowano imputacji brakujących danych.

7.4.1 Średnia liczba ataków HAE

Autorzy publikacji *Banerji 2017* przedstawili wyniki dotyczące średniej liczby ataków HAE przypadającą na okres leczenia. Dane te zestawiono poniżej.

Tabela 57. Średnia liczba ataków HAE; LANA 300 mg e2w vs PBO; badanie *DX-2930-02*.

LANA 300 mg e2w (N=4)		PBO (N=11)		LANA 300 mg e2w vs PBO
częstość wyjściowa ¹	częstość w okresie od 8 do 50 dnia	częstość wyjściowa ¹	częstość w okresie od 8 do 50 dnia	zmiana procentowa, p ²
analiza pierwotna³				
0,33	0	0,39	0,37	100%, p < 0,001

1 w okresie 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki;

2 wartość p względem grupy PBO dla dni 8-50;

3 wartość wyznaczona w oparciu o ogólne równanie szacujące (GEE, z ang. *general estimating equation*) dla powtarzalnych pomiarów/tydzień w ciągu okresu obserwacji (dni 8-50), z wyjściową częstością ataków HAE jako kowariatą, grupą leczenia jako wartością stałą i pacjentem jako zmienną losową; z uwagi na fakt, że odnotowana częstość ataków HAE w grupie LANA 300 mg e2w była bardzo niska (0%) jako wartość zmiennej dla losowego chorego w tej grupie arbitralnie przyjęto wartość 0,000001.

LANA 300 mg e2w vs PBO

Wyjściowa liczba ataków HAE w okresie 3 miesięcy przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia wyniosła średnio 0,33 ataku/tydzień w grupie LANA 300 mg e2w i 0,39 ataku/tydzień w grupie PBO. W okresie

obserwacji odnotowano istotnie statystycznie zmniejszenie średniej liczby ataków HAE/tydzień w grupie LANA 300 mg e2w w porównaniu do ramienia PBO, do odpowiednio 0 ataków/tydzień i 0,37 ataków/tydzień, MD = 100%, $p < 0,001$.

7.4.2 Liczba pacjentów bez ataków HAE

W publikacji *Banerji 2017* przedstawiono również dane dotyczące liczby chorych, u których w okresie od 8. do 50. dnia próby nie odnotowano ataku HAE. Dodatkowo w suplemencie publikacji odnaleziono dane na temat liczby ataków HAE przypadających na ten okres obserwacji. Dane te podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 58. Liczba pacjentów bez ataków HAE; LANA 300 mg e2w vs PBO; badanie *DX-2930-02*.

LANA 300 mg e2w (N=4)		PBO (N=11)		LANA 300 mg e2w vs PBO	
n (%)	liczba ataków	n (%)	liczba ataków	RB (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
4 (100%)	0	3 (27%)	24	3,09 (1,22; 7,81); p = 0,0174	0,73 (0,36; 1,10); p = 0,0001 NNT = 2 (1; 3)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

LANA 300 mg e2w vs PBO

W okresie pomiędzy 8 a 50 dniem badania wszyscy pacjenci z grupy LANA 300 mg e2w byli wolni od ataków HAE, podczas gdy wśród chorych z grupy PBO tacy pacjenci stanowili jedynie 27% (w grupie tej odnotowano łącznie 24 ataki HAE). Prawdopodobieństwo braku ataku było znamienne wyższe w grupie LANA 300 mg e2w w porównaniu z grupą PBO, RB = 3,09 (95% CI: 1,22; 7,81); $p = 0,0174$; NNT = 2 (95% CI: 1; 3).

7.4.3 Liczba ataków HAE obejmujących poszczególne obszary ciała

W suplemencie publikacji *Banerji 2017* odnaleziono dane dotyczące liczby ataków HAE obejmujących poszczególne obszary ciała (tj. o charakterze obrzęku jamy brzusznej, obrzęku krtani i obrzęku obwodowego).

Tabela 59. Liczba ataków HAE obejmujących poszczególne obszary ciała; LANA 300 mg e2w vs PBO; badanie *DX-2930-02*.

Liczba ataków ¹	
LANA 300 mg e2w (N=4)	PBO (N=11)
ataki o charakterze obrzęku jamy brzusznej	
0	13
ataki o charakterze obrzęku krtani	
0	1
ataki o charakterze obrzęku obwodowego	
0	10

1 z uwzględnieniem ataków HAE występujących u pacjentów, którzy otrzymali wyłącznie jedną dawkę przypisanego leczenia.

LANA 300 mg e2w vs PBO

W trakcie okresu od 8. do 50. dnia badania nie odnotowano ataków HAE w grupie LANA 300 mg e2w, podczas gdy w grupie PBO odnotowano łącznie 24 ataki: 13 z nich miało charakter obrzęku jamy brzusznej, 10 obrzęku obwodowego, a 1 obejmował krtań.

7.4.4 Liczba ataków HAE wg kategorii nasilenia

W publikacji do badania *DX-2930-02* zamieszczono również dane dotyczące liczby ataków HAE skategoryzowanych z uwagi na ich nasilenie.

Tabela 60. Liczba ataków HAE wg kategorii nasilenia; LANA 300 mg e2w vs PBO; badanie *DX-2930-02*.

Liczba ataków ¹	
LANA 300 mg e2w (N=4)	PBO (N=11)
ataki o nasileniu łagodnym²	
0	8
ataki o nasileniu umiarkowanym²	
0	6
ataki o nasileniu ciężkim²	
0	10
ostre ataki wymagające leczenia	
0	22

1 z uwzględnieniem ataków HAE występujących u pacjentów, którzy otrzymali wyłącznie jedną dawkę przypisanego leczenia;

2 nasilenie łagodne – objawy ataku HAE są zauważalne, ale nie wpływają na codzienną aktywność pacjenta; nasilenie umiarkowane – objawy ataku HAE zaburzają codzienną aktywność pacjenta; nasilenie ciężkie (*severe*) – objawy ataku HAE uniemożliwiają pacjentowi podjęcie codziennej aktywności.

LANA 300 mg e2w vs PBO

Spośród pacjentów przydzielonych do ramienia LANA 300 mg e2w u żadnego chorego nie odnotowano ataków HAE w okresie od 8 do 50 dnia obserwacji. W podanym okresie obserwacji w grupie PBO odnotowano 8 ataków o nasileniu łagodnym, 6 ataków o nasileniu umiarkowanym, 10 ataków o nasileniu ciężkim oraz 22 ataki wymagające zastosowania leczenia.

7.5 Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa trwała od momentu włączenia chorych do badania aż do zakończenia okresu 120 dni (± 3 dni) od podania drugiej dawki leczenia. Populację w zakresie analizy bezpieczeństwa stanowili wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przypisanego leczenia.

7.5.1 AEs występujące w trakcie leczenia (TEAEs)

W badaniu *DX-2930-02* oceniano zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAEs, z ang. *Treatment Emergent Adverse Events*), tj. zdarzenia, które występowały w okresie po podaniu leku lub placebo do 120 dni po ostatniej wizycie zaplanowanej protokołem, w tym ataki HAE. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące AEs występujących w trakcie leczenia u $> 5\%$ chorych z grupy LANA 300 mg e2w lub PBO.

Tabela 61. AEs występujące w trakcie leczenia; LANA 300 mg e2w vs PBO; badanie *DX-2930-02*.

TEAEs	LANA 300 mg e2w (N=5)	PBO (N=13)	LANA 300 mg e2w vs PBO	
	n (%)	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Jakiegokolwiek AEs w trakcie leczenia	2 (40%)	10 (77%)	0,52 (0,17; 1,58) p = 0,2499	-0,37 (-0,86; 0,12) p = 0,1370
Ataki HAE	1 (20%)	9 (69%)	0,29 (0,05; 1,73) p = 0,1740	-0,49 (-0,92; -0,06) p = 0,0252
Ból w miejscu wstrzyknięcia	0 (0%)	3 (23%)	0,33 (0,02; 5,51) p = 0,4426	-0,23 (-0,55; 0,09) p = 0,1534
Ból głowy	1 (20%)	3 (23%)	0,87 (0,12; 6,50) p = 0,8893	-0,03 (-0,45; 0,39) p = 0,8855

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

LANA 300 mg e2w vs PBO

W grupie LANA 300 mg e2w u liczbowo niższego odsetka odnotowano AEs występujące podczas leczenia, ataki HAE, ból w miejscu wstrzyknięcia i ból głowy w porównaniu do grupy PBO; odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były statystycznie znamienne.

7.5.2 AEs związane ze stosowanym leczeniem (TRAEs)

W publikacji *Banerji 2017* odnaleziono również informacje na temat zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia uznanych w zaślepionej ocenie za związane z podaniem przypisanego leczenia (TRAEs, z ang. *Treatment Related Adverse Events*). Odnalezione dane podsumowano poniżej.

Tabela 62. TEAEs; LANA 300 mg e2w vs PBO; badanie DX-2930-02.

TRAEs	LANA 300 mg e2w (N=5)	PBO (N=13)	LANA 300 mg e2w vs PBO	
	n (%)	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Jakiegokolwiek TRAEs	0 (0%)	5 (38%)	0,21 (0,01; 3,26) p = 0,2661	-0,38 (-0,72; -0,05) p = 0,0258
Ból w miejscu wstrzyknięcia	0 (0%)	3 (23%)	0,33 (0,02; 5,51) p = 0,4426	-0,23 (-0,55; 0,09) p = 0,1534
Ból głowy	0 (0%)	2 (15%)	0,47 (0,03; 8,33) p = 0,6042	-0,15 (-0,45; 0,14) p = 0,3126
Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia	0 (0%)	2 (15%)	0,47 (0,03; 8,33) p = 0,6042	-0,15 (-0,45; 0,14) p = 0,3126

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

LANA 300 mg e2w vs PBO

Wśród pacjentów z ramienia LANA 300 mg e2w nie odnotowano jakiegokolwiek TRAEs, podczas gdy w grupie PBO zdarzenia takie wystąpiły u 38%. W grupie PBO raportowano występowanie bólu w miejscu wstrzyknięcia (23% pacjentów), bólu głowy (15% chorych) oraz zaczerwienienia w miejscu podania (15% pacjentów) związanych z leczeniem.

7.5.3 Pozostałe AEs

W grupach LANA 300 mg e2w i PBO nie odnotowano żadnego poważnego (*severe*) zdarzenia niepożądanego, zgonu ani przerwania udziału w badaniu wynikającego z występujących AEs, jak również przypadków wytworzenia przeciwciał przeciwko stosowanemu leczeniu. U jednego chorego z grupy PBO wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane (*serious*) – zapalenie płuc w 87 dniu badania.

Tabela 63. SAEs; LANA 300 mg e2w vs PBO; badanie DX-2930-02.

SAEs	LANA 300 mg e2w (N = 5)	PBO (N = 13)	LANA 300 mg e2w vs PBO	
	n (%)	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
jakiegokolwiek SAEs	0 (0%)	1 (7,7%)	0,78 (0,04; 16,50) p = 0,8719	-0,08 (-0,35; 0,20) p = 0,5824

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Poniższe podsumowanie opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Takhzyro z dnia 1 października 2019 roku.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej (52,4%) obserwowanymi działaniami niepożądanymi związanymi z produktem leczniczym Takhzyro® były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia i zasinienie w miejscu wstrzyknięcia. Spośród tych reakcji w miejscu wstrzyknięcia 97% miało nasilenie łagodne, 90% ustąpiło w ciągu 1 dnia od wystąpienia, a mediana czasu trwania wynosiła 6 minut. Zaobserwowano reakcję nadwrażliwości (łagodny i umiarkowany świąd, dyskomfort i mrowienie języka) (1,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej podsumowano działania niepożądane obserwowane wśród pacjentów z rozpoznaniem HAE, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Takhzyro®.

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych w tabeli poniżej zdefiniowano, stosując następującą konwencję:

- bardzo często ($\geq 1/10$),
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 64. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania lanadelumabu (ChPL Takhzyro 2019).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane produktu leczniczego	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość*	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka grudkowo-plamista	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	Ból mięśni	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane produktu leczniczego	Częstość występowania
i tkanki łącznej		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia [^]	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Często
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Często

* nadwrażliwość obejmuje: świąd, dyskomfort i mrowienie języka;

[^] reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują: ból, rumień, zasinienie, dyskomfort, krwaki, krwotok, świąd, obrzęk, stwardnienie, parestezję, reakcję, uczucie ciepła, obrzęk i wysypkę.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Takhzyro[®] oceniano w podgrupie 23 uczestników w wieku od 12 do <18 lat. Wyniki uzyskane w analizie tej podgrupy były zgodne z ogólnymi wynikami badania dotyczącymi wszystkich uczestników.

Immunogenność

Leczenie lanadelumabem było związane z rozwojem przeciwciał przeciw lekowi (ADA, ang. *anti-drug antibodies*) w toku leczenia u 11,9% (10/84) uczestników. Wszystkie miana przeciwciał były małe. Odpowiedź polegająca na pojawieniu się przeciwciał przeciw lekowi (ADA) była przemijająca u 20% (2/10) uczestników, u których pojawiły się ADA. U 2,4% (2/84) uczestników leczonych lanadelumabem uzyskano dodatni wynik badania na obecność przeciwciał neutralizujących. Pojawienie się ADA, w tym przeciwciał neutralizujących przeciw Takhzyro[®], nie wydawało się wpływać niekorzystnie na profil farmakokinetyczny (PK) i farmakodynamiczny (PD) ani na odpowiedź kliniczną.

9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania lanadelumabu w terapii pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2020).

Na stronie internetowej *European Medicines Agency* (EMA) podano informację, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które mogą pojawiać się u więcej niż 1 na 10 pacjentów, są reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym rumień (zaczerwienienie), zasinienie oraz ból (EMA 2020).

W bazie komisji *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) na stronie internetowej EMA nie odnaleziono żadnych informacji ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania leku Takhzyro (PRAC 2020).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 126 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Takhzyro® (data odcięcia danych: 29.02.2020 r.). Do najczęstszych należały: wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne (n = 55, 43,7%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 36, 28,6%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 25, 19,8%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 16, 12,7%), oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 15, 11,9%) (EudraVigilance 2020).

Według danych z dokumentu *Highlights of prescribing information* oraz *Drug Trials Snapshots*, odnalezionych na portalu *Food and Drug Administration* (FDA), produkt leczniczy Takhzyro może powodować ciężkie reakcje alergiczne. Jako najczęstsze zdarzenia niepożądane wymieniono reakcje w miejscu podania, infekcje górnych dróg oddechowych, bóle głowy, wysypkę, bóle mięśni, zawroty głowy oraz biegunkę. Wśród rzadziej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów przyjmujących

Takhzyro w dokumencie stanowiącym *Highlights of prescribing information* wyróżniono nadwrażliwość, wzrost aktywności transaminazy asparaginianowej oraz transaminazy alaninowej. Ponadto, zwrócono uwagę, że w przypadku wystąpienia ciężkiej nadwrażliwości należy przerwać terapię lanadelumabem. Nie odnotowano jednak żadnych interakcji lekowych ani bezpośrednich przeciwwskazań do zastosowania ocenianego leczenia (*FDA 2020*).

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)* (stan na 31 grudnia 2019 r.) odnotowano łącznie 512 przypadków zdarzeń niepożądanych stosowania leku Takhzyro, w tym 186 przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 6 zgonów. Wśród najczęściej odnotowywanych AEs raportowano: wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne (n = 263; 51,4%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 160, 31,3%), zaburzenia układu nerwowego (n = 89, 17,4%) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 79, 15,4%) (*FDA 2020a*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o zdarzeniach niepożądanych u 459 chorych stosujących lanadelumab, wśród których najczęściej stwierdzano: wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne (n = 207, 45,1%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 154, 33,6%) oraz zaburzenia układu nerwowego (n = 87, 19,0%) (*WHO-UMC 2020*).

Data ostatniego dostępu: 03.03.2020 r.

10 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających Takhzyro® (lanadelumab) w leczeniu chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE) typu I lub typu II, w wieku ≥ 12 lat, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę (Takhzyro OR lanadelumab) AND (HAE OR Hereditary Angioedema). Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 04.03.2020 r. i otrzymano 10 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 4 wyniki w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie uwzględniono 4 badania spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 65. Badania w toku oceniające Takhzyro® (lanadelumab).

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT02741596, EudraCT 2015-005255-27	HELP Study Extension™: An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of DX-2930 for Prevention Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE)	Metodyka: wieloośrodkowe badanie jednoramienne (interwencyjne), <i>open-label</i> , faza III (faza OLE badania <i>HELP</i>) Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lanadelumabu w ramach prewencji ostrych napadów HAE typu I i II	Rozpoczęcie: 26 maj 2016 r. Zakończenie: 31 październik 2019 r. Liczba uczestników: 212 Sponsor: Shire Status rekrutacji pacjentów: badanie zakończone (bez opublikowanych w postaci pełnotekstowej wyników)
NCT03845400	An Observational, Non-interventional, Study of Patients With Hereditary Angioedema in the United States and Canada (EMPOWER Study)	Metodyka: badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne Cel: ocena skuteczności praktycznej (<i>real-world effectiveness</i>) lanadelumabu u pacjentów z rozpoznaniem HAE	Rozpoczęcie: 31 marzec 2019 r. Zakończenie: 30 wrzesień 2023 r. Liczba uczestników: 270 Sponsor: Shire Status rekrutacji pacjentów: Nie rozpoczęto rekrutacji uczestników.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT04180163	A Phase 3 Multi-center, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lanadelumab (SHP643) in Japanese Subjects With Hereditary Angioedema	Metodyka: wieloośrodkowe badanie jednoramienne (interwencyjne), <i>open-label</i> , faza III Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu w populacji japońskiej z rozpoznaniem HAE typu I lub II	Rozpoczęcie: 12 grudzień 2019 r. Zakończenie: 31 grudzień 2021 r. Liczba uczestników: 8 Sponsor: Shire Status rekrutacji pacjentów: w trakcie rekrutacji
NCT04130191	A Three-year, Non-interventional, Prospective, Multicenter Study to Evaluate the Long-term Effectiveness of Lanadelumab in Real-world Clinical Practice (ENABLE)	Metodyka: nieinterwencyjne, prospektywne badanie kohortowe Cel: ocena długoterminowej skuteczności lanadelumabu u chorych z rozpoznaniem HAE typu I lub II	Rozpoczęcie: 11 grudzień 2019 r. Zakończenie: 30 kwiecień 2024 r. Liczba uczestników: 200 Sponsor: Shire Status rekrutacji pacjentów: w trakcie rekrutacji

11 Wyniki

W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy przeglądy systematyczne (*Hwang 2019, Nicola 2019, Syed 2019*), które potwierdziły czułość strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszej analizie, gdyż nie zidentyfikowano dodatkowych badań spełniających potencjalne kryteria włączenia.

Do raportu włączono 3 publikacje pierwotne:

- *Banerji 2017* – publikacja główna do badania *DX-2930-02*, zawierająca protokół, wyniki skuteczności i bezpieczeństwa,
- *Banerji 2018* – publikacja główna do badania *HELP*, zawierająca protokół, wyniki skuteczności i bezpieczeństwa oraz oceny jakości życia,
- *Riedl 2017* – publikacja zawierająca protokół badania *HELP OLE*.

Dodatkowo włączono abstrakty doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe lub uaktualnione wyniki do badań *HELP* oraz *HELP OLE* (łącznie 25): *Banerji 2018a, Banerji 2019, Banerji 2020, Busse 2019, Busse 2020, Bernstein 2018, Cicardi 2019, Jacobs 2019, Jain 2019, Johnston 2018, Johnston 2018a, Johnston 2019, Lumry 2018, Lumry 2019, Maurer 2018, Maurer 2018a, Maurer 2019, Paes 2020, Riedl 2018, Riedl 2019, Riedl 2019a, Riedl 2020, Staubach 2019, Tachdijan 2018, Zanichelli 2018*. Dla danych z badań *HELP* i *DX-2930-02* nie przeprowadzono metaanalizy wyników z tych prób z uwagi na znaczne różnice w liczebności grup, kryteriach włączenia do badania oraz sposobie oceny ataków HAE.

Lanadelumab vs placebo – badanie z randomizacją *HELP*

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno wiarygodne, pełnotekstowe, międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem *Hereditary Angioedema Long-term Prophylaxis HELP* (NCT02586805) porównujące efektywność kliniczną lanadelumabu [LANA] względem placebo [PBO] w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) typu I lub II.

Po etapie skryningu chorzy uczestniczyli w 4-tygodniowym okresie wprowadzającym (*run-in*), w czasie którego określano wyjściową częstość ataków choroby. Następnie w wyniku randomizacji chorych przydzielano do grup otrzymujących lanadelumab lub placebo w stosunku 2:1. Pacjenci przydzieleni do

ramienia leczenia aktywnego byli rozdzielani w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących lanadelumab w dawce 150 mg co 4 tygodnie, 300 mg co 4 tygodnie lub 300 mg co 2 tygodnie. W niniejszej analizie uwzględniono wyniki wyłącznie dla grup chorych otrzymujących lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie [LANA 300 mg e2w] lub w dawce 300 mg co 4 tygodnie [LANA 300 mg e4w], ponieważ jest to dawkowanie zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Okres leczenia aktywnego po randomizacji trwał 26 tygodni.

Łącznie 125 chorych zostało poddanych randomizacji, w tym 27 pacjentów do grupy otrzymującej lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie, 29 pacjentów do grupy otrzymującej lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie i 41 pacjentów do grupy placebo

Włączona do analizy próba charakteryzowała się w wysoką jakością ocenianą zgodnie z punktacją Jadad oraz zgodnie z narzędziem *Cochrane Collaboration*, a większość włączonej populacji spełniała kryteria programu lekowego odnośnie [REDACTED].

Skuteczność kliniczna

Poniżej przedstawiono wyniki dla najdłuższego z okresów obserwacji (od 0 do 182 dnia).

W trakcie okresu obserwacji odnotowano:

- istotne statystycznie zmniejszenie **liczby ataków HAE na miesiąc** – dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: MD = -1,71 (95% CI: -2,09; -1,33), $p < 0,001$ (wskaźnik częstości RR [*rate ratio*] = 0,13 [95% CI: 0,07; 0,24], $p < 0,001$); dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: MD = -1,44 (95% CI: -1,84; -1,04), $p < 0,001$ (RR = 0,27 [95% CI: 0,18; 0,41], $p < 0,001$). Wyniki te potwierdzają analizy w podgrupach wyróżnionych z uwagi na: stosowanie rutynowego leczenia zapobiegawczego przed włączeniem do badania oraz liczbę ataków HAE odnotowaną w okresie wprowadzającym (*run-in*);
- istotne statystycznie zmniejszenie **liczby ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego** – dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: MD = -1,43 (95% CI: -1,78; -1,07), $p < 0,001$ (wskaźnik częstości RR [*rate ratio*] = 0,13 [95% CI: 0,07; 0,25], $p < 0,001$); dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: MD = -1,21 (95% CI: -1,58; -0,85), $p < 0,001$ (wskaźnik częstości RR = 0,26 [95% CI: 0,16; 0,41], $p < 0,001$);
- istotne statystycznie zmniejszenie **liczby ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego** – dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: MD = -1,01 (95% CI: -1,32; -0,71), $p < 0,001$

(wskaźnik częstości RR = 0,17 [95% CI: 0,08; 0,33], $p < 0,001$); dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: MD = -0,89 (95% CI: -1,20; -0,58), $p < 0,001$ (wskaźnik częstości RR = 0,27 [95% CI: 0,16; 0,46], $p < 0,001$);

- znamienne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania **odpowiedzi na leczenie**, zdefiniowanej jako zmniejszenie częstości ataków HAE w stosunku do wartości obserwowanej w trakcie okresu wprowadzającego (*run-in*), odpowiednio o:
 - **≥ 50%** – dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: RB = 3,06 (95% CI: 1,96; 4,76), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), $p < 0,0001$; dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: RB = 3,06 (95% CI: 1,97; 4,76), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), $p < 0,0001$
 - **≥ 70%** – dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: RB = 9,11 (95% CI: 3,56; 23,33), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), $p < 0,0001$; dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: RB = 7,78 (95% CI: 3,00; 20,17), NNT = 2 (95% CI: 2; 3), $p < 0,0001$
 - **≥ 90%** – dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: RB = 13,67 (95% CI: 3,45; 54,20), NNT = 2 (95% CI: 2; 3), $p < 0,0002$; dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: RB = 11,31 (95% CI: 2,81; 45,45), NNT = 2 (95% CI: 2; 4), $p < 0,0006$
- znamienne zwiększenie odsetka **pacjentów bez ataków HAE** w ocenianym okresie – dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: RB = 18,22 (95% CI: 2,51; 132,15), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), $p < 0,0041$; dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: RB = 12,72 (95% CI: 1,70; 95,01), NNT = 4 (95% CI: 3; 10), $p = 0,0132$
- istotne statystycznie zwiększenie **liczby dni bez ataków HAE** – dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: średnio 27,3 (SD: 1,3) dni/miesiąc bez ataku HAE vs 22,6 (SD: 4,4) dni/miesiąc, MD = 4,7 (95% CI: 3,2; 6,2), $p < 0,001$; dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: 26,9 (SD: 1,3) dni/miesiąc vs 22,6 (SD: 4,4) dni/miesiąc, MD = 4,3 (95% CI: 2,8; 5,8), $p < 0,001$
- istotne statystycznie zmniejszenie prawdopodobieństwa **wystąpienia ataków HAE** o charakterze:
 - **obrzęku jamy brzusznej** – dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: 33,3% vs 85,4%, RR = 0,39 (95% CI: 0,23; 0,68), NNT = 2 (95% CI: 2; 4), $p < 0,0008$; dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: 58,6% vs 85,4%, RR = 0,69 (95% CI: 0,49; 0,96), NNT = 4 (95% CI: 3; 18), $p = 0,0260$
 - **obrzęku obwodowego** – dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: 33,3% vs 90,2%, RR = 0,37 (95% CI: 0,21; 0,64), NNT = 2 (95% CI: 2; 3), $p < 0,0003$; dla porównania LA-

- NA 300 mg e4w vs PBO: 41,4% vs 90,2%, RR = 0,46 (95% CI: 0,29; 0,72), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), p = 0,0006
- ataki HAE o charakterze **obrzęku krtani** odnotowywano rzadziej w grupach leczonych lanadelumabem jednak różnice względem PBO nie były istotne statystycznie, odpowiednio dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: 11,1% vs 19,5%, RR = 0,57 (95% CI: 0,17; 1,96), p = 0,3714 i dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: 3,4% vs 19,5%, RR = 0,18 (0,02; 1,34), p = 0,0932.
 - istotne statystycznie zmniejszenie **liczby ataków HAE zagrażających życiu (*high-morbidity*)** (ciężkie, obrzęk krtani, istotne hemodynamicznie, wymagające hospitalizacji) – dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: MD = -0,19 (95% CI: -0,30; -0,07), p = 0,001 (wskaźnik częstości RR [*rate ratio*] = 0,15 [95% CI: 0,04; 0,65], p = 0,01); dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: MD = -0,19 (95% CI: -0,30; -0,08), p < 0,001 (zmiana wskaźnika częstości RR = 0,14 [95% CI: 0,03; 0,58], p = 0,007)
 - istotne statystycznie zmniejszenie odsetka chorych wymagających zastosowania jakiegokolwiek rodzaju **leczenia ratunkowego** w czasie ataku HAE – dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: RR = 0,46 (95% CI: 0,30; 0,70), NNT = 2 (95% CI: 2; 3), p < 0,0003; dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: RR = 0,57 (95% CI: 0,41; 0,79), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), p < 0,0008
 - znamienne zmniejszenie odsetka chorych wymagających zastosowania jakiegokolwiek **leczenia wspomagającego** w czasie ataku HAE – dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: RR = 0,12 (95% CI: 0,02; 0,84), NNT = 4 (95% CI: 3; 9), p = 0,0331; dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: RR = 0,22 (95% CI: 0,05; 0,89), NNT = 5 (95% CI: 3; 13), p = 0,0340
 - skrócenie średniego **czasu trwania ataku HAE** – dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: 26,6 (SD: 22,73) godzin vs 33,5 (SD: 23,41) godzin, MD = 6,9 (95% CI: -21,2; 7,4), p = 0,330 (różnice nieistotne statystycznie); dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: 26,0 (SD: 21,10) godzin vs 33,5 (SD: 23,41) godzin, MD = -7,4 (95% CI: -19,5; 4,7), p = 0,222 (różnice nieistotne statystycznie)
 - istotną statystycznie poprawę **jakości życia** ocenianą poprzez zmianę całkowitego wyniku kwestionariusza *Angioedema Quality of Life* (AE-QoL) – dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: MD = -16,57 (95% CI: -28,53; -4,62), p = 0,003; dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: MD = -12,66 (95% CI: -24,51; -0,80), p = 0,03
 - znamienne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania **istotnej klinicznej poprawy jakości życia** tj. poprawy jakości życia rozumianej jako zmniejszenie punktacji o 6 lub więcej w ogólnym

wyniku kwestionariusza AE-QoL – dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO: OR = 7,20 (95% CI: 2,22; 23,37), p = 0,001, NNT = 3 (95% CI: 2; 5); dla porównania LANA 300 mg e4w vs PBO: OR = 2,91 (95% CI: 1,05; 8,10), p = 0,04, NNT = 4 (95% CI: 3; 44).

Bezpieczeństwo

W porównaniu do placebo LANA 300 mg e2w charakteryzował się:

- istotnie większym ryzykiem występowania jakichkolwiek TEAEs: RR = 1,27 (95% CI: 1,05; 1,54), NNH = 5 (95% CI: 3; 18), p = 0,0121; oraz TEAEs związanych z leczeniem: RR = 2,06 (95% CI: 1,26; 3,37), NNH = 3 (95% CI: 2; 8), p = 0,0039; istotnie zwiększona częstość występowania TEAEs i TEAEs związanych z leczeniem wynikała z różnic w częstości raportowanego bólu w miejscu podania;
- brakiem znamienych różnic pod względem częstości występowania ciężkich TEAEs oraz takich, które prowadziły do przerwania leczenia;
- brakiem istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych TEAEs;
- znamienne większym ryzykiem występowania bólu w miejscu iniekcji związanego z leczeniem, RR = 1,93 (95% CI: 1,04; 3,60), NNH = 4 (95% CI: 3; 56), p = 0,0381;
- brakiem znamienych różnic we wszystkich analizowanych w ramach oceny immunogenności punktach końcowych.

W grupie LANA 300 mg e4w w odniesieniu do placebo zaobserwowano:

- brak istotnych różnic w częstości występowania jakichkolwiek TEAEs, TEAEs związanych z leczeniem, a także ciężkich i takich, które prowadziły do przerwania leczenia;
- brak znamienych różnic w częstości występowania poszczególnych TEAEs oraz poszczególnych TEAEs związanych z leczeniem;

- brak istotnych różnic we wszystkich analizowanych w ramach oceny immunogenności punktach końcowych.

Faza otwarta badania *HELP OLE*

Odnaleziono także informację o prowadzonej fazie wydłużonej badania *HELP*, w której chorzy otrzymywali leczenie bez zaślepienia, *HELP OLE* (NCT02741596), dla której opublikowano protokół badania (publikacja *Riedl 2017*) oraz wstępne wyniki opisane w abstraktach doniesień konferencyjnych.

W ramach badania oceniano długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność stosowania lanadelumabu w dawce 300 mg podawanego co 2 tygodnie. Zakładano włączenie do próby 212 chorych. Okres obserwacji obejmował 364 dni leczenia oraz dodatkowe 4 tygodnie oceny bezpieczeństwa. Najbardziej aktualne wyniki dotyczyły analizy interim przeprowadzonej w okresie od 26 maja 2016 r. do 31 sierpnia 2018 r. i zostały przytoczone poniżej.

Średnia liczba ataków HAE

Zarówno liczba ogólnych ataków HAE, a także liczba ataków wymagających leczenia ratunkowego oraz liczba ataków o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, uległy znacznemu zmniejszeniu podczas terapii lanadelumabem prowadzonej w ramach badania *HELP OLE*. Średnia liczba ataków w okresie leczenia, w grupie *rollover* wyniosła 0,29 (SD: 0,58), co oznaczało 91,6% zmniejszenie wobec wartości wyjściowej. Analogicznie, w grupie *non-rollover* średnia liczba ataków HAE wyniosła 0,23 (SD: 0,55), co stanowiło o 82,0% zmniejszeniu częstości ataków względem wartości wyjściowej. U 99 (93,4%) chorych z grupy *rollover*, oraz u 91 (88,3%) z grupy *non-rollover* odnotowano zmniejszenie częstości ataków o $\geq 70\%$.

Podobnie jak w przypadku całej analizowanej populacji, lanadelumab w dużym stopniu zmniejszał częstość ataków HAE w porównaniu do okresu z przed leczenia w podgrupie chorych w wieku od 12 do < 18 lat, zarówno w grupie *rollover* (zmniejszenie o 88,9% [SD: 11,27]), jak i w grupie *non-rollover* (zmniejszenie o 96,7% [SD: 6,37]). Również w podgrupach chorych wyróżnionych względem wyjściowej liczby ataków efekt lanadelumabu był wyraźny: odnotowano zmniejszenie ich częstości o przynajmniej 90%. Wcześniejsze stosowanie rutynowego leczenia zapobiegawczego nie wpływało widocznie na efektywność lanadelumabu – zmniejszenie częstości występowania ataków w ciągu miesiąca było podobne w grupie otrzymującej taką profilaktykę, oraz w grupie nie otrzymującej profilaktyki:

średnio o 77,1% vs 91,4%, mediana zmniejszenia 97,0% vs 98,8%. Autorzy zaznaczyli, że pacjenci otrzymujący inne niż C1-INH rutynowe leczenie zapobiegawcze również doświadczali podobnego co pozostałe podgrupy zmniejszenia częstości ataków HAE podczas terapii lanadelumabem.

Chorzy pozostający wolni od ataków HAE

Ogółem, 39 (36,8%) chorych z grupy *rollover* oraz 45 (43,7%) z grupy *non-rollover* pozostawało wolnych od ataku choroby przez średnio 19 miesięcy okresu leczenia i $\geq 50\%$ chorych w obu grupach pozostawało wolnych od ataku choroby przez 3 miesiące po otrzymaniu pierwszej dawki leku. Ponad połowa (57,9% chorych: 50,9% w grupie *rollover* oraz 65,0% w grupie *non-rollover*) pacjentów pozostawała wolna od ataków choroby przez okres powyżej 12 miesięcy, natomiast 78,0% (76,4% w grupie *rollover* oraz 79,6% w grupie *non-rollover*) chorych pozostawało wolnych od ataków choroby przez ≥ 6 miesięcy. Ogółem, średnia liczba dni z atakami w miesiącu wynosiła 27,3, natomiast średnia liczba bez ataków HAE w całym okresie obserwacji wyniosła 291,3.

Ocena jakości życia

Wyjściowe wyniki oceny jakości życia były nieco wyższe w każdej z rozpatrywanych domen kwestionariusza AEQoL w grupie *non-rollover*, co świadczyło o gorszej wyjściowo jakości życia w tej podgrupie niż wśród chorych *rollover* (przechodzących do fazy *OLE* z podstawowej fazy badania *HELP*). W obu grupach odnotowano poprawę jakości życia, zarówno w kategorii ogólnej, jak i w poszczególnych ocenianych domenach, przy czym efekt poprawy jakości życia był wyraźnie wyższy w grupie *non-rollover*: -9 (SD: 17) vs -23 (SD: 18) dla wyniku ogólnego (*rollover* vs *non-rollover*), oraz -10 (SD: 23) vs -27 (SD: 25) dla oceny funkcjonowania, -7 (SD: 21) vs -17 (SD: 20) dla oceny zmęczenia/nastroju, -11 (SD: 20) vs -27 (SD: 23) dla oceny strachu/wstydu oraz -7 (SD: 27) vs -17 (SD: 23) dla oceny odżywienia.

Ocena bezpieczeństwa

W momencie odcięcia danych dla analizy *interim* badania *HELP OLE*, 212 chorych (109 w grupie *rollover* oraz 103 w grupie *non-rollover*) otrzymało lanadelumab i 186 (87,7%) pozostawało w badaniu. Ogółem, 193 (91%) chorych otrzymywało leczenie przez przynajmniej 12 miesięcy, oraz 27 (12,7%) otrzymywało lek przez przynajmniej 24 miesiące. W większości przypadków (około 95%), obserwowane zdarzenia niepożądane miały łagodny/umiarkowany charakter. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanych związanych z leczeniem był ból w miejscu iniekcji, obserwowany u 33,9% chorych z grupy *rollover*, oraz u 42,7% chorych z grupy *non-rollover* (większość stanowiły przypadki łagodnego

bólu). Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania ogółem raportowano u 8 (3,8%) pacjentów – żadne z nich nie były ciężkie (*serious*). Z kolei ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) odnotowano u 9,2% chorych z grupy *rollover*, oraz u 5,8% z grupy *non-rollover*. Sześciu pacjentów (2,8%) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, z czego jedno z tych zdarzeń zostało uznane za związane z leczeniem (pokrzywka w miejscu iniekcji). Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych z wiązanych z leczeniem, ani zgonów. Przeciwciała skierowane przeciwko lanadelumabowi stwierdzono u 21 (9,9%) chorych, w tym u 6 (2,8%) stwierdzono neutralizujący poziom przeciwciał, ale bez widocznego wpływu na skuteczność prowadzonego leczenia.

Dodatkowo w doniesieniu *Busse 2020* zaznaczono, że spośród 21/212 (9,9%) chorych w wieku od 12 do < 18 lat, u 11 odnotowano 117 zdarzeń niepożądanych związanych z lanadelumabem – żadne z nich nie było ciężkie lub w poważnym stopniu nasilenia.

Lanadelumab vs placebo – badanie RCT I fazy *DX-2930-02*

Badanie kliniczne fazy Ib z randomizacją i podwójnym zaślepieniem *DX-2930-02* (NCT02093923) oceniało lanadelumab [LANA] względem placebo [PBO] u dorosłych chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE) typu I lub II, u których wystąpiły ≥ 2 ataki HAE w ostatnim roku, w tym ≥ 1 w okresie ostatnich 6 miesięcy (*Banerji 2017*). Próbę tą przeprowadzono metodą wielokrotnej dawki rosnącej (z ang. *Multiple Ascending Dose*). Chorzy byli przydzielani w stosunku 2:1 do grup (kohort) otrzymujących lanadelumab w dawce 30 mg, 100 mg, 300 mg i 400 mg lub placebo. Każdy pacjent otrzymywał dwa podania leku lub placebo w odstępie 14 dni (e2w). W niniejszej analizie uwzględniono wyniki dla zalecanego dawkowania 300 mg co 2 tygodnie (w tej grupy włączono 5 chorych, natomiast 11 otrzymało placebo).

Skuteczność kliniczna

W grupie LANA wyjściowa częstość ataków HAE w okresie 3 miesięcy przed przyjęciem pierwszej dawki leku wyniosła 0,33 ataku/tydzień i uległa zmniejszeniu do wartości 0 ataków/tydzień, natomiast w PBO utrzymywała się na podobnym poziomie, odpowiednio 0,39 ataku/tydzień i następnie 0,37 ataków/tydzień. Różnice pomiędzy interwencjami były istotne statystycznie: MD = 100%, $p < 0,001$.

W okresie pomiędzy 8 a 50 dniem badania wszyscy pacjenci z grupy LANA 300 mg e2w byli wolni od ataków HAE, podczas gdy wśród chorych z grupy PBO tacy pacjenci stanowili jedynie 27% (w grupie tej

odnotowano łącznie 24 ataki HAE: 13 obejmowało jamę brzuszną, 10 było obwodowe, a 1 obejmował krtań). Prawdopodobieństwo braku ataku nie osiągnęło znamiennej różnicy: RB = 0,34 (95% CI: 0,02; 5,49), $p = 0,4494$. W grupie PBO odnotowano 8 ataków o nasileniu łagodnym, 6 ataków o nasileniu umiarkowanym, 10 ataków o nasileniu ciężkim oraz 22 ataki wymagające leczenia.

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa trwała od momentu włączenia chorych do badania aż do zakończenia okresu 120 dni (± 3 dni) od podania drugiej dawki leczenia. Populację bezpieczeństwa stanowili wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przypisanego leczenia.

W grupie LANA 300 mg e2w u liczbowo niższego odsetka w porównaniu do grupy PBO odnotowano AEs występujące podczas leczenia (TEAEs), ataki HAE, ból w miejscu wstrzyknięcia i ból głowy; odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były znamienne. Wśród pacjentów z ramienia LANA 300 mg e2w nie odnotowano jakichkolwiek AEs związanych z leczeniem (TRAEs), podczas gdy w grupie PBO zdarzenia takie wystąpiły u 38% pacjentów. W grupie PBO raportowano występowanie bólu w miejscu wstrzyknięcia (23% pacjentów), bólu głowy (15% chorych) oraz zaczerwienienia w miejscu podania (15% pacjentów). W grupach LANA 300 mg e2w i PBO nie odnotowano żadnego poważnego (*severe*) zdarzenia niepożądanego, zgonu oraz przerwania udziału w badaniu wynikającego z AEs, jak również przypadków wytworzenia przeciwciał przeciwko stosowanemu leczeniu. U jednego chorego z grupy PBO wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane (*serious*) – zapalenie płuc w 87 dniu badania.

12 Dyskusja

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE, z ang. *hereditary angioedema*) jest zaliczany do chorób rzadkich (*Orphanet 2019*). U jego podłoża leży defekt genu kodującego inhibitor składowej dopełniacza – C1 esterazy (C1-INH). Brak białka C1-INH lub jego nieprawidłowa funkcja powodują niekontrolowaną aktywację układów dopełniacza, kalikreiny oraz fibrynolizy, a w efekcie zwiększoną przepuszczalność naczyń, a tym samym odpowiada za charakterystyczne dla choroby objawy, przyjmujące formę ataków: obrzęki w obrębie skóry, bóle jamy brzusznej oraz obrzęki górnych dróg oddechowych. Ze względu na nieprzewidywalny przebieg ataków, które nierzadko stanowią zagrożenie dla życia, HAE ma negatywny wpływ na jakość życia pacjentów cierpiących z powodu tego rozpoznania oraz na ich życie rodzinne i zawodowe. Wczesne postawienie rozpoznania oraz wdrożenie skutecznego leczenia są kluczowymi elementami postępowania, gdyż nieleczeni chorzy mogą doświadczać ataków z częstością średnio co 7-14 dni, podczas gdy chorzy z prawidłowo kontrolowaną chorobą i wdrożonym rutynowym leczeniem zapobiegawczym mogą nie zgłaszać żadnych objawów przez wiele lat.

Produkt leczniczy Takhzyro® (lanadelumab) to ludzkie przeciwciało monoklonalne hamujące aktywność kalikreiny w osoczu, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia produkcji bradykininy. Jednocześnie, nie powoduje zahamowania tkankowego systemu kalikreina-kinina, dzięki czemu utrzymywany jest stały poziom bradykininy potrzebny do prawidłowego funkcjonowania psychicznego i sercowo-naczyniowego. Ponadto, sposób podania produktu leczniczego umożliwia samodzielną aplikację preparatu przez chorych – podanie podskórne co dwa tygodnie.

Biorąc pod uwagę, że dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest zaliczany do chorób rzadkich, w przypadku których dane kliniczne są mocno ograniczone, to aby dodatkowo ich nie ograniczać, w ramach przeglądu systematycznego włączano badania oceniające populację ogólnie zdefiniowaną, jako pacjentów z częstym występowaniem ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego w przeszłości. Zastosowane kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego stanowią zawężenie wskazania rejestracyjnego i ukierunkowane są na zapewnienie dostępu do terapii pacjentom najbardziej potrzebującym, o dalece niezaspokojonych potrzebach klinicznych, tj. osobom z częstym występowaniem ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego w przeszłości, w tym częstym występowaniem ataków zagrażających życiu (obejmujących krtań, gardło lub jamę ustną), wymagających podania leku ratunkowego. Zapis o udokumentowaniu zastosowania leczenia ratunkowego obiektywizuje kryteria włączenia. Należy także podkreślić, że w rejestracyjnym badaniu klinicznym dla lanadelumabu *HELP* co najmniej poło-

wa populacji spełniała założone kryteria programu lekowego, a obserwowana skuteczność kliniczna była spójna we wszystkich podgrupach pacjentów, w tym wyróżnionych ze względu na liczbę wcześniej obserwowanych ataków, jak również inne kryteria.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono wysokiej jakości badanie kliniczne III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem *HELP* (NCT02586805), porównujące lanadelumab względem placebo, w którym okres leczenia aktywnego trwał 26-tygodni. W niniejszej analizie uwzględniono wyniki wyłącznie dla grup chorych otrzymujących lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie (e2w) lub w dawce 300 mg co 4 tygodnie (e4w), ponieważ jest to dawkowanie zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego. W badaniu tym (w okresie od 0-182 dnia) wykazano istotne statystycznie zmniejszenie liczby ataków HAE na miesiąc (w tym ataków wymagających zastosowania leczenia ratunkowego, ataków o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz ataków zagrażających życiu) oraz zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (dla wszystkich predefiniowanych progów zmniejszenia częstości ataków w stosunku do wartości wyjściowej tj. $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$). Znamienne wydłużeniu uległ również okres bez ataków HAE, przy jednoczesnym istotnym statystycznie skróceniu czasu trwania ataku HAE i redukcji odsetka chorych wymagających zastosowania leczenia ratunkowego i leczenia wspomagającego w czasie trwania ataków. Uzyskane wyniki kliniczne wpłynęły na istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów leczonych lanadelumabem ocenianą poprzez zmianę całkowitego wyniku kwestionariusza *Angioedema Quality of Life* (AE-QoL). Co istotne, znamienne zmniejszenie liczby ataków HAE/miesiąc) obserwowano już po 14 dniu od podania lanadelumabu, choć czas wysycania lekiem do osiągnięcia stanu stacjonarnego i stabilizacji leczenia (*steady state*) wynosi około 70 dni. Wyniki analiz *post-hoc* prowadzonych dla okresu od 70 dnia leczenia wskazują na dalsze polepszanie kontroli objawów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego po osiągnięciu stężeń charakterystycznych dla stanu stacjonarnego.

W ramach programu badawczego dotyczącego lanadelumabu przeprowadzono badanie kliniczne fazy Ib z randomizacją i podwójnym zaślepieniem *Banerji 2017*, którego celem była głównie ocena bezpieczeństwa oraz farmakokinetyki i farmakodynamiki leku, a dodatkowo również ocena immunogenności związanej z wielokrotnymi podaniami podskórnymi leku i skuteczności. Chorzy byli rozdzielani w stosunku 2:1 do grup (kohort) otrzymujących lanadelumab w dawce 30 mg, 100 mg, 300 mg i 400 mg lub placebo. Dla kohorty uwzględnionej w niniejszej analizie wykazano istotne statystycznie zmniejszenie częstości ataków HAE/tydzień w grupie LANA 300 mg e2w względem placebo, o 100% do odpowiednio 0 ataków/tydzień ($p < 0,001$). W ramach oceny bezpieczeństwa w grupie LANA 300 mg e2w u liczbowo

niższego odsetka w porównaniu do grupy PBO odnotowano AEs występujące podczas leczenia (TEAEs), ataki HAE, ból w miejscu wstrzyknięcia i ból głowy, jednak odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były znamienne. Dodatkowo w grupie LANA 300 mg e2w nie odnotowano jakichkolwiek AEs związanych z leczeniem (TRAEs).

W analizach dotyczących skuteczności lanadelumabu nie oceniano bezpośrednio śmiertelności lub przeżywalności pacjentów, jednak prowadzenie takiej oceny w przypadku terapii dotyczących schorzeń rzadkich jest utrudnione, gdyż wymagałoby włączenia dużej liczby chorych, a tym samym wydłużyłoby czas trwania rekrutacji i leczenia w badaniu, odraczając wprowadzenie leku na rynek. Warto także przypomnieć, że oceniana jednostka należy do chorób rzadkich, w związku z czym rekrutacja wymaganej liczby pacjentów do przeprowadzenia takiej obserwacji jest utrudniona, a ponadto dostępne jest skuteczne leczenie przerywające atak, w momencie jego wystąpienia, co stanowi dodatkowy czynnik ograniczający tempo rekrutacji. Należy zauważyć, że w opinii EMA wykazane znamienne różnice między grupami w zakresie zmniejszenia liczby i nasilenia ataków oraz poprawy jakości życia pacjentów prawdopodobnie przekładają się na zmniejszenie śmiertelności wśród chorych na HAE leczonych lanadelumabem (*EPAR 2018*).

Większość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAEs) w badaniu *HELP* obejmowała zdarzenia dotyczące miejsca podania ocenianego leku, a istotnie zwiększona częstość występowania TEAEs i TEAEs związanych z leczeniem (w grupie LANA 300 mg e2w, odpowiednio o 1,27 razy i 2,06 razy vs PBO) wynikała z różnic w częstości raportowanego bólu w miejscu podania (u 51,9% vs 26,8% pacjentów w grupie LANA 300 mg e2w vs PBO). Jak wskazali autorzy publikacji *Banerji 2018* (i co zostało potwierdzone w ramach niniejszej analizy) dane te stoją w sprzeczności z raportowanymi w innych próbach, gdzie odnotowywano zbliżone odsetki chorych odczuwających ból w miejscu podania w ramionach lanadelumabu i placebo (*Banerji 2017*), a obserwowane rozbieżności mogły wynikać z zakładanej protokołem badania formy podania (dwa oddzielne wstrzyknięcia o łącznej objętości 2 ml), zastosowanej w celu zachowania zaślepienia. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami interwencji i komparatora dotyczących częstości występowania ciężkich TEAEs oraz TEAEs prowadzących do przerwania leczenia, w badaniu nie odnotowano również zgonów. Z uwagi na charakter leku (przeciwciało monoklonalne) w ramach badania *HELP* uwzględniono również ocenę immunogenności terapii lanadelumabem. Zgodnie z oczekiwaniami, wykazano wysoką specyficzność oraz selektywność ocenianego przeciwciała – nie odnotowano przypadków wytworzenia przeciwciał neutra-

lizujących przeciw lanadelumabowi oraz istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie rozpowszechnienia przeciwciał przeciwko leczeniu.

Z uwagi na stosunkowo krótki (26 tygodni) okres obserwacji zastosowany w badaniu *HELP* oraz konieczność długoterminowego stosowania leczenia lanadelumabem, w celu pełniejszej oceny bezpieczeństwa i skuteczności długoterminowej terapii, w analizach uwzględniono również wyniki fazy wydłużonej badania *HELP*, *HELP OLE* (NCT02741596), w której chorzy otrzymywali leczenie LANA 300 mg e2w bez zaślepienia. Wstępne wyniki tej próby wskazują na utrzymywanie się korzystnego efektu terapeutycznego (zmniejszenia częstości ataków HAE o średnio 85,3% z średnio 97,4% dni bez ataków HAE w trakcie badania), przy zachowanym w stosunku do badania *HELP* profilu bezpieczeństwa leku (niezmieniona częstość TEAEs, brak ciężkich TEAEs i zgonów) (*EPAR 2018*).

Obecnie w Polsce w leczeniu pacjentów z HAE finansowaniem ze środków publicznych objęte jest wyłącznie leczenie doraźne/ratunkowe oraz profilaktyka krótkoterminowa (przedzabiegowa). Wśród pacjentów polskich istnieje wciąż niezaspokojona potrzeba w zakresie rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów choroby, gdyż nie są dostępne żadne opcje objęte finansowaniem w tym wskazaniu, a dodatkowo wspomniane przez wytyczne starsze, mniej skuteczne i obciążone licznymi działaniami niepożądanymi preparaty obejmujące androgeny i antyfibrynolityki nie mają rejestracji umożliwiającej ich zastosowanie we wspomnianej populacji (*off-label*). Zastosowane kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego pozwolą na zapewnienie dostępu do terapii pacjentom najbardziej potrzebującym, o niezaspokojonych potrzebach klinicznych, tj. osobom z częstym występowaniem ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego w przeszłości, w tym częstym występowaniem ataków zagrażających życiu (obejmujących krtań, gardło lub jamę ustną), wymagających podania leku ratunkowego. Wprowadzenie na rynek nowego leku – lanadelumabu oraz objęcie go finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu HAE zapewni chorym dostęp do optymalnego leczenia. Na podstawie wykonanej analizy można stwierdzić, że lanadelumab charakteryzuje się wysoką skutecznością kliniczną i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

13 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

Zidentyfikowano następujące ograniczenia przeprowadzonej analizy:

- zidentyfikowano tylko jedno badanie III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (*HELP*) oraz jedno badanie fazy Ib z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (*DX-2930-02*); należy jednak podkreślić, że oceniana jednostka należy do chorób rzadkich i dostępne dane kliniczne są ograniczone, jakkolwiek pochodzą z badań z randomizacją, których przeprowadzenie nie jest częste w przypadku leków sierocych;
- Do badania *HELP* włączano chorych ze stwierdzonym przynajmniej 1 atakiem HAE, potwierdzonym przez badacza w ciągu 4 tygodni okresu wprowadzającego. Włączając chorych do badania *HELP* nie uwzględniano w kryteriach ciężkości i lokalizacji ataków HAE. Brak jest możliwości precyzyjnego oszacowania odsetka chorych z badania *HELP* spełniających kryteria włączenia do programu lekowego w zakresie występowania ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego w przeszłości, [REDACTED]. Można jednak przyjąć, że większość chorych spełniała kryteria włączenia do programu w kontekście tego kryterium, ponadto skuteczność lanadelumabu spójnie potwierdzono w różnych wyróżnionych grupach pacjentów, w tym pod względem liczby ataków w przeszłości;
- stosunkowo niska liczebność grup w badaniu *HELP* spowodowała różnice w zakresie niektórych charakterystyk wyjściowych chorych. Jak wspomniano jednak, HAE zaliczana jest do chorób rzadkich, co stanowi poważne ograniczenie możliwości rekrutacji chorych do badania;
- badanie *HELP* charakteryzowało się stosunkowo krótkim okresem obserwacji (26 tygodni), co utrudnia długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii lanadelumabem. Należy jednak pamiętać, że większość chorych wzięła udział w fazie wydłużonej, bez zaślepienia (*HELP OLE*), która dostarczyła wyników dla dłuższej obserwacji (ok. 1 roku), przy czym wyniki tej próby klinicznej nie są jeszcze dostępne w formie publikacji pełnotekstowej;
- w badaniu *HELP* drugorzędowe punkty końcowe oraz punkty końcowe o charakterze eksploracyjnym częściowo wykorzystywały te same dane, które były oceniane w ramach punktu pierwszorzędowego;
- w badaniu *HELP* nie oceniano śmiertelności/przeżywalności chorych, jednak ocena tego punktu końcowego w przypadku chorób rzadkich, do których zaliczane jest HAE jest utrudniona.

14 Wnioski końcowe

Takhzyro® (lanadelumab) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym podawanym podskórnie w odstępach dwutygodniowych, hamującym aktywność proteolityczną czynnej kalikreiny osoczowej. W randomizowanym, podwójnie zaślepienym badaniu o wysokiej jakości wykazano istotnie wyższą skuteczność kliniczną lanadelumabu w porównaniu do placebo w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, w tym napadów ciężkich, wymagających leczenia ratunkowego, zagrażających życiu oraz poprawę jakości życia, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. W polskich warunkach lanadelumab jest pierwszą opcją terapeutyczną odpowiadającą na niezaspokojone potrzeby kliniczne pacjentów z częstym występowaniem ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego, w tym zagrażających życiu, pozwalającym uzyskać kontrolę objawów choroby oraz istotną poprawę jakości życia.

15 Załączniki

15.1 Okres wprowadzający do badania z randomizacją *HELP*

15.1.1 Liczba pacjentów z atakami HAE wg częstości ataku HAE/miesiąc

W okresie wprowadzającym (*run-in*) oceniano odsetek chorych z atakami HAE skategoryzowanymi wg ich częstości występowania na miesiąc: 1 do < 2 ataków, 2 do < 3 ataków, 3 do < 4 ataków, 4 do < 5 ataków, 5 < 10 ataków, 10 do < 15 ataków. Częstość ta była wyliczana ze wzoru: liczba ataków HAE w okresie wprowadzającym/liczba dni obserwacji przypadająca na pacjenta w okresie wprowadzającym × 28 dni. Dane odnalezione w suplemencie publikacji *Banerji 2018* zestawiono poniżej.

Tabela 66. Liczba pacjentów z atakami HAE wg częstości ataku HAE/miesiąc; LANA 300 mg e2w, LANA 300 mg e4w oraz PBO; badanie *HELP* (okres wprowadzający).

LANA 300 mg e2w		LANA 300 mg e4w		PBO	
N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
1 do <2 ataków/miesiąc					
27	7 (25,9)	29	9 (31,0)	41	12 (29,3)
2 do <3 ataków/miesiąc					
27	6 (22,2)	29	5 (17,2)	41	8 (19,5)
3 do <4 ataków/miesiąc					
27	7 (25,9)	29	3 (10,3)	41	3 (7,3)
4 do <5 ataków/miesiąc					
27	1 (3,7)	29	1 (3,4)	41	4 (9,8)
5 do <10 ataków/miesiąc					
27	6 (22,2)	29	10 (34,5)	41	12 (29,3)
10 do <15 ataków/miesiąc					
27	0	29	1 (3,4)	41	2 (4,9)

15.1.2 Liczba pacjentów z atakami HAE obejmującymi poszczególne obszary ciała

W suplemencie publikacji *Banerji 2018* zebrano również dane dotyczące liczby chorych doświadczających ataków HAE obejmujących poszczególne obszary ciała: obrzęk obwodowy, obrzęk jamy brzusznej, obrzęk krtani w okresie wprowadzającym (*run-in*) badania *HELP*. Dane te zebrano poniżej.

Tabela 67. Liczba pacjentów z atakami HAE obejmującymi poszczególne obszary ciała; LANA 300 mg e2w, LANA 300 mg e4w oraz PBO; badanie *HELP* (okres wprowadzający).

LANA 300 mg e2w			LANA 300 mg e4w			PBO		
N	n (%)	liczba ataków	N	n (%)	liczba ataków	N	n (%)	liczba ataków
ataki ogółem								
27	27 (100)	78	29	29 (100)	77	41	41 (100)	127
atak o charakterze obrzęku jamy brzusznej								
27	14 (51,9)	21	29	19 (65,5)	30	41	27 (65,9)	61
atak o charakterze obrzęku krtani								
27	1 (3,7)	1	29	1 (3,4)	1	41	0	0
atak o charakterze obrzęku obwodowego								
27	24 (88,9)	56	29	22 (75,9)	46	41	33 (80,5)	66

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

15.1.3 Średni czas trwania ataku HAE

Dla okresu wprowadzającego badania *HELP* dostępne są również dane o średnim czasie trwania ataków HAE. Dane zamieszczone w suplemencie publikacji *Banerji 2018* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 68. Średni czas trwania ataku HAE; LANA 300 mg e2w, LANA 300 mg e4w oraz PBO; badanie *HELP* (okres wprowadzający).

LANA 300 mg e2w	LANA 300 mg e4w	PBO
średnia (SD) [godz.]	średnia (SD) [godz.]	średnia (SD) [godz.]
35,6 (23,34)	28,0 (21,62)	31,2 (24,64)

15.1.4 Liczba pacjentów z atakami HAE wg czasu trwania

Autorzy publikacji *Banerji 2018* przedstawili w suplemencie dane dotyczące odsetków chorych, którzy w okresie wprowadzającym doświadczyli ataków HAE skategoryzowanych z uwagi na czas ich trwania: < 12 godzin, 12-24 godziny, > 24 godzin i nieprzekraczających 48 godzin oraz > 48 godzin. Dane te podsumowano poniżej.

Tabela 69. Liczba pacjentów z atakami HAE wg czasu trwania; LANA 300 mg e2w, LANA 300 mg e4w oraz PBO; badanie *HELP* (okres wprowadzający).

LANA 300 mg e2w		LANA 300 mg e4w		PBO	
N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
<12 godzin					
27	2 (7,4)	29	8 (27,6)	41	9 (22,0)
12-24 godziny					
27	9 (33,3)	29	7 (24,1)	41	11 (26,8)
>24 do 48 godzin					
27	10 (37,0)	29	10 (34,5)	41	13 (31,7)
>48 godzin					
27	6 (22,2)	29	4 (13,8)	41	8 (19,5)

15.1.5 Średnia częstość ataków

W abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Johnston 2018* przedstawiono ponadto dane dla okresu wprowadzającego dotyczące częstości ataków wśród pacjentów, z wyróżnieniem podgrup leczonych lub nie wcześniej za pomocą rutynowego leczenia zapobiegawczego C1-INH. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 70. Średnia częstość ataków; LANA 300 mg e2w, PBO, LANA 300 mg e4w oraz PBO; badanie *HELP* (okres wprowadzający).

	LANA 300 mg e2w		LANA 300 mg e4w		PBO	
	N	częstość ataków	N	częstość ataków	N	częstość ataków
3 miesiące przed skryningiem	bd.	2,6	bd.	2,7	bd.	4,0
okres wprowadzający	bd.	4,6	bd.	3,7	bd.	4,6

15.1.5.1 Średnia częstość ataków – analiza w podgrupie ≥ 12 do < 18 lat

W abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Busse 2019* zamieszczono dane dotyczące częstości ataków u dzieci i młodzieży w wieku od ≥ 12 do < 18 lat, w okresie wprowadzającym. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 71. Średnia częstość ataków – analiza w podgrupie ≥ 12 do < 18 lat; LANA 300 mg e2w, LANA 300 mg e4w oraz PBO; badanie *HELP* (okres wprowadzający).

LANA 300 mg e2w			LANA 300 mg e4w			PBO		
N	n	średnia częstość ataków (SD)	N	n	średnia częstość ataków (SD)	N	n	średnia częstość ataków (SD)
27	2	1,948 (1,341)	29	3	0,989 (0,020)	41	4	1,825 (1,460)

15.1.6 Leczenie ratunkowe stosowane w czasie ataku HAE

W suplemencie publikacji *Banerji 2018* zamieszczono informacje na temat leczenia ratunkowego stosowanego w czasie ataków HAE w okresie wprowadzającym. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 72. Leczenie ratunkowe stosowane w czasie ataku HAE; LANA 300 mg e2w,, LANA 300 mg e4w oraz PBO; badanie *HELP* (okres wprowadzający).

LANA 300 mg e2w			LANA 300 mg e4w			PBO		
N	n (%)	liczba ataków	N	n (%)	liczba ataków	N	n (%)	liczba ataków
jakikolwiek rodzaj leczenia ratunkowego								
27	23 (85,2)	67	29	27 (93,1)	69	41	37 (90,2)	111
ekalantyd								
27	1 (3,7)	3	29	6 (20,7)	8	41	2 (4,9)	2
ikatybant								
27	13 (48,1)	32	29	13 (44,8)	41	41	22 (53,7)	38
C1-INH osoczopochodny/nanofiltrowany								
27	12 (44,4)	34	29	14 (48,3)	28	41	22 (53,7)	77
C1-INH nanofiltrowany								
27	6 (22,2)	12	29	5 (17,2)	9	41	6 (14,6)	24
C1-INH osoczopochodny								
27	6 (22,2)	22	29	9 (31,0)	19	41	16 (39,0)	53
C1-INH rekombinowany								
27	1 (3,7)	2	29	1 (3,4)	1	41	0	0
osocze świeżo mrożone								

LANA 300 mg e2w			LANA 300 mg e4w			PBO		
N	n (%)	liczba ataków	N	n (%)	liczba ataków	N	n (%)	liczba ataków
27	0	0	29	0	0	41	1 (2,4)	1

15.1.7 Leczenie wspomagające stosowane w czasie ataku HAE

Autorzy publikacji *Banerji 2018* w suplemencie zamieścili również informacje na temat leczenia wspomagającego stosowanego w czasie ataku HAE w okresie wprowadzającym. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 73. Leczenie wspomagające stosowane w czasie ataku HAE; LANA 300 mg e2w, LANA 300 mg e4w oraz PBO; badanie *HELP* (okres wprowadzający).

LANA 300 mg e2w			LANA 300 mg e4w			PBO		
N	n (%)	liczba ataków	N	n (%)	liczba ataków	N	n (%)	liczba ataków
jakiegokolwiek leczenie wspomagające								
27	4 (14,8)	7	29	2 (6,9)	2	41	5 (12,2)	6
dożylna podaż płynów								
27	0	0	29	1 (3,4)	1	41	0	0
leczenie bólu								
27	2 (7,4)	5	29	2 (6,9)	2	41	3 (7,3)	4
podanie leków przeciwwymiotnych								
27	0	0	29	1 (3,4)	1	41	1 (2,4)	2
inne								
27	2 (7,4)	2	29	0	0	41	3 (7,3)	3

15.2 Okres leczenia po randomizacji

15.2.1 Średnia liczba ataków HAE – analizy w podgrupach

W suplemencie publikacji *Banerji 2018* przedstawiono ocenę średniej liczby ataków HAE przypadających na 26-tygodniowy okres leczenia (dni 0-182) w predefiniowanych podgrupach wyróżnionych z uwagi na: płeć, wartość wskaźnika BMI. Ponadto w abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Busse*

2019 zamieszczono dane dotyczące częstości ataków u dzieci i młodzieży w wieku od ≥ 12 do < 18 lat. Dane te zestawiono poniżej.

Średnia liczba ataków HAE

Tabela 74. Średnia liczba ataków HAE – analizy w podgrupach; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*.

LANA 300 mg e2w (N = 27)		LANA 300 mg e4w (N = 29)		PBO (N = 41)		LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
n	średnia (95% CI) ^{1,2}	n	średnia (95% CI) ^{1,2}	n	średnia (95% CI) ^{1,2}	MD (95% CI), p ³	RR (95% CI), p ²	MD (95% CI), p ³	RR (95% CI), p ²
kobiety									
15	0,28 (0,13; 0,58)	19	0,59 (0,38; 0,90)	34	1,94 (1,59; 2,36)	-1,66 (-2,09; -1,23), p < 0,001	0,14 (0,07; 0,30), p < 0,001	-1,35 (-1,79; -0,91), p < 0,001	0,30 (0,19; 0,48), p < 0,001
mężczyźni									
12	0,21 (0,08; 0,59)	10	0,39 (0,16; 0,93)	7	2,20 (1,40; 3,45)	-1,99 (-2,99; -0,98), p < 0,001	0,10 (0,03; 0,29), p < 0,001	-1,81 (-2,86; -0,77), p < 0,001	0,18 (0,07; 0,47), p < 0,001
BMI 18,5-<25 kg/m²[^]									
6	0,11 (0,01; 0,88)	6	0,24 (0,06; 0,92)	12	1,76 (1,20; 2,60)	-1,66 (-2,37; -0,94), p < 0,001	0,06 (0,01; 0,52), p = 0,010	-1,52 (-2,27; -0,77), p < 0,001	0,14 (0,04; 0,55), p = 0,005
BMI 25-<30 kg/m²[^]									
10	0,36 (0,15; 0,83)	12	0,68 (0,38; 1,21)	13	2,29 (1,67; 3,13)	-1,93 (-2,69; -1,17), p < 0,001	0,16 (0,07; 0,38), p < 0,001	-1,61 (-2,41; -0,81), p < 0,001	0,30 (0,16; 0,56), p < 0,001
BMI 18,5-\geq30 kg/m²[^]									
9	0,23 (0,08; 0,67)	8	0,62 (0,33; 1,18)	11	2,35 (1,68; 3,29)	-2,12 (-2,94; -1,29), p < 0,001	0,10 (0,03; 0,30), p < 0,001	-1,73 (-2,59; -0,86), p < 0,001	0,26 (0,13; 0,54), p < 0,001
wiek: ≥ 12 do < 18 lat (<i>Busse 2019</i>)									
2	0,306 (SD: 0,433)	3	0,304 (SD: 0,263)	4	0,917 (SD: 0,992)	-0,61 (-1,75; 0,53)* p = 0,2945*	bd.	-0,61 (-1,63; 0,40)* p = 0,2373*	bd.

RR wskaźnik częstości (z ang. *rate ratio*); * obliczone na podstawie dostępnych danych;

[^] w analizie nie uwzględniono danych dla 1 chorego z BMI < 18,5 kg/m²;

¹ średnia modelowana; liczba ataków w miesiącu [w ciągu 4 tygodni];

² wyniki modelu regresji Poissona uwzględniającego nadmierne rozproszenie, z grupą leczenia oraz znormalizowaną wyjściową częstością ataków jako efektami stałymi oraz logarytmem czasu obserwacji dla każdego chorego jako zmienną przesunięcia (*offset*); wartości p względem placebo (test Walda), niedopasowane;

³ wartości oszacowane na podstawie nieliniowej funkcji parametrów modelu; wartości p względem placebo (test Walda).

Średnia procentowa zmiana częstości ataków HAE

Dodatkowo w abstraktach doniesień konferencyjnych *Banerji 2019* oraz *Zanichelli 2018* przedstawiono średnią procentową zmianę częstości ataków względem placebo, w wybranych podgrupach: w abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Banerji 2019* wyniki analiz z uwagi na płeć, w innych podgrupach wiekowych (< 18 lat, 18 do < 40 lat, 40 do < 65 lat), ze względu na masę ciała (50 do < 75 kg, 75 do < 100 kg, ≥ 100 kg), natomiast w doniesieniu konferencyjnym *Zanichelli 2018* w podgrupach wyróżnionych z uwagi na BMI (prawidłowe – 18,5 do < 25 kg/m², nadwaga – 23 do < 30 25 kg/m² i otyłość – > 30 25 kg/m²).

Tabela 75. Średnia procentowa zmiana częstości ataków HAE – analizy w podgrupach; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*.

LANA 300 mg e2w (N = 27)		LANA 300 mg e4w (N = 29)		PBO (N = 41)		LANA 300 mg e2w vs PBO	LANA 300 mg e4w vs PBO
n	średnia częstość ataków/miesiąc	n	średnia częstość ataków/miesiąc	n	średnia częstość ataków/miesiąc	średnia procentowa zmiana (95% CI)	średnia procentowa zmiana (95% CI)
kobiety							
bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	-90,3% (bd.)	-82,4% (bd.)
mężczyźni							
bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	-85,8% (bd.)	-69,6% (bd.)
wiek: <18 lat							
bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	-62,3% (bd.)	-20,5% (bd.)
wiek: 18 do <40 lat							
bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	-84,5% (bd.)	-80,3% (bd.)
wiek: 40 do <65 lat							
bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	-89,8% (bd.)	-71,5% (bd.)
masa ciała: 50 do <75 kg							
bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	-93,1% (bd.)	-78,4% (bd.)
masa ciała: 75 do <100 kg							
bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	-84,0% (bd.)	-74,0% (bd.)
masa ciała: ≥100 kg							
bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	-82,7% (bd.)	-61,3% (bd.)
prawidłowe BMI – 18,5 do <25 kg/m²							
6	0,11	6	0,25	12	1,77	-93,8 (-99,3%; -48,2%), p = 0,010	-86,1% (-96,5%; -45,4%), p = 0,005
nadwaga – 23 do <30 25 kg/m²							
10	0,36	12	0,68	13	2,29	-84,4% (-93,5%; -62,4%),	-70,3% (-84,3%; -43,7%),

LANA 300 mg e2w (N = 27)		LANA 300 mg e4w (N = 29)		PBO (N = 41)		LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
n	średnia częstość ataków/miesiąc	n	średnia częstość ataków/miesiąc	n	średnia częstość ataków/miesiąc	średnia procentowa zmiana (95% CI)		średnia procentowa zmiana (95% CI)	
						p < 0,001		p < 0,001	
otyłość - >30 25 kg/m²									
9	0,23	8	0,62	11	2,39	-90,1% (-96,7%; -69,8%), p < 0,001		-73,5% (-86,9%; -46,4%), p < 0,001	

15.2.1.1 Średnia liczba ataków HAE – analiza z uwzględnieniem regionu geograficznego

Dodatkowo przeprowadzono również analizę częstości ataków HAE dopasowaną ze względu na region geograficzny, z którego pochodzili pacjenci tj. jako kowariatę kategoriową w modelu regresji Poissona uwzględniono region Stany Zjednoczone vs inny. Dane przedstawione w suplemencie publikacji *Banerji 2018* zebrano poniżej.

Tabela 76. Średnia liczba ataków HAE – analiza z uwzględnieniem regionu geograficznego; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*.

LANA 300 mg e2w (N = 27)	LANA 300 mg e4w (N = 29)	PBO (N = 41)	LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
średnia (95% CI) ¹	średnia (95% CI) ¹	średnia (95% CI) ¹	MD (95% CI), p ²	RR (95% CI), p ²	MD (95% CI), p ²	RR (95% CI), p ²
analiza z uwzględnieniem regionu geograficznego						
0,26 (0,15; 0,47)	0,55 (0,37; 0,81)	1,99 (1,65; 2,39)	-1,72 (-2,11; -1,33), p < 0,001	0,13 (0,07; 0,24), p < 0,001	-1,44 (-1,85; -1,03), p < 0,001	0,27 (0,18; 0,42), p < 0,001

RR wskaźnik częstości (z ang. *rate ratio*);

1 średnia modelowana; liczba ataków w miesiącu [w ciągu 4 tygodni];

2 wyniki modelu regresji Poissona uwzględniającego nadmierne rozproszenie, z grupą leczenia oraz znormalizowaną wyjściową częstością ataków jako efektami stałymi oraz logarytmem czasu obserwacji dla każdego chorego jako zmienną przesunięcia (*offset*).

15.2.1.2 Średnia liczba ataków HAE – analiza TPA

Autorzy publikacji *Banerji 2018* przedstawili również wyniki analizy eksploracyjnej (TPA, z ang. *Tipping Point Analysis*), w której oceniano wpływ brakujących danych na wyniki analizy pierwotnej dla pierwszorzędowego punktu końcowego badania *HELP*. Jako brakujące dane traktowano dane pochodzące od pacjentów, którzy ukończyli badanie przedwcześnie, przed zakończeniem pełnego okresu leczenia (w dniach 0-182).

W analizie pierwotnej uwzględniono dane pochodzące od wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przypisanego leczenia. W modelu dla analizy pierwotnej zakładano, że zdarzenia (ataki HAE) obserwowane są z tą samą częstością w okresie leczenia w badaniu, jak również w okresie po zakończeniu udziału w badaniu (przypadającym na okres pozostały do zakończenia zakładanego okresu leczenia w badaniu tj. do 182 dnia).

W analizie TPA testuje się szereg założeń konserwatywnych dotyczących liczby zdarzeń (w tym przypadku liczby ataków HAE) w okresie po zakończeniu udziału w badaniu, które mogłyby odwrócić wnioskowanie na podstawie analizy pierwotnej (np. dać nieistotny statystycznie wynik dla wartości p ; w tym przypadku $p \geq 0,0167$). Założenie pozwalające zmienić wnioskowanie z analizy pierwotnej nazywane jest punktem krytycznym (*tipping point*). Analiza TPA wykorzystuje ten sam model co analiza pierwotna, jednak progresywnie uwzględniane są w niej założenia konserwatywne dotyczące częstości zdarzeń występujących poza okresem leczenia pacjenta w badaniu. Zakłada się, że pacjent z ramienia interwencji, który przedwcześnie ukończył badanie w okresie pozostałym do zakończenia zakładanego okresu leczenia w badaniu będzie doświadczał pogorszenia w zakresie ataków HAE o stałą wartość (δ) w porównaniu do chorych wciąż pozostających w badaniu, natomiast pacjent z ramienia kontroli (placebo) będzie doświadczał ataków HAE z taką samą częstością jak chorzy pozostający w badaniu.

Dane raportowane w publikacji *Banerji 2018* zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 77. Średnia liczba ataków HAE – analiza TPA; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*.

LANA 300 mg e2w (N = 27)	LANA 300 mg e4w (N = 29)	PBO (N = 41)	LANA 300 mg e2w vs PBO	LANA 300 mg e4w vs PBO
średnia (95% CI) ¹	średnia (95% CI) ¹	średnia (95% CI) ¹	RR (95% CI), p ²	RR (95% CI), p ²
analiza TPA				
bd.	bd.	bd.	0,317 (0,121; 0,831), p = 0,020	0,495 (0,277; 0,886), p = 0,018

RR wskaźnik częstości (z ang. *rate ratio*);

1 wyniki modelu regresji Poissona.

15.2.2 Leczenie ratunkowe stosowane w czasie ataku HAE

W suplemencie publikacji *Banerji 2018* zamieszczono informacje na temat leczenia na żądanie stosowanego w czasie ataków HAE w okresie leczenia (dni 0-182). Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

TAKHZYRO
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Tabela 78. Leczenie ratunkowe stosowane w czasie ataku HAE; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*.

LANA 300 mg e2w			LANA 300 mg e4w			PBO			LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
N	n (%)	liczba ataków	N	n (%)	liczba ataków	N	n (%)	liczba ataków	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
ekalantyd												
27	0	0	29	6 (20,7)	18	41	5 (12,2)	12	0,14 (0,01; 2,37) p = 0,1714	-0,12 (-0,24; -0,01) p = 0,0347	1,70 (0,57; 5,03) p = 0,3407	0,08 (-0,09; 0,26) p = 0,3503
ikatybant												
27	10 (37,0)	20	29	11 (37,9)	69	41	27 (65,9)	172	0,56 (0,33; 0,96) p = 0,0363	-0,29 (-0,52; -0,06) NNT = 4 (2; 19) p = 0,0153	0,58 (0,34; 0,96) p = 0,0358	-0,28 (-0,51; -0,05) NNT = 4 (2; 20) p = 0,0167
C1-INH osoczopochodny/nanofiltrowany												
27	6 (22,2)	26	29	4 (13,8)	7	41	27 (65,9)	362	0,34 (0,16; 0,71) p = 0,0040	-0,44 (-0,65; -0,22) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001	0,21 (0,08; 0,53) p = 0,0011	-0,52 (-0,71; -0,33) NNT = 2 (2; 4) p < 0,0001
C1-INH nanofiltrowany												
27	4 (14,8)	12	29	2 (6,9)	2	41	8 (19,5)	141	0,76 (0,25; 2,28) p = 0,6228	-0,05 (-0,23; 0,13) p = 0,6105	0,35 (0,08; 1,54) p = 0,1669	-0,13 (-0,28; 0,03) p = 0,1047
C1-INH osoczopochodny												
27	3 (11,1)	14	29	2 (6,9)	5	41	21 (51,2)	223	0,22 (0,07; 0,66) p = 0,0069	-0,40 (-0,59; -0,21) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001	0,13 (0,03; 0,53) p = 0,0041	-0,44 (-0,62; -0,26) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001
C1-INH rekombinowany												
27	0	0	29	1 (3,4)	1	41	0	0	nd.	nd.	4,20 (0,18; 99,61) p = 0,3743	0,03 (-0,05; 0,12) p = 0,4244

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

- 1 żadnemu pacjentowi z rozważanych grup nie podawano świeżo mrożonego osocza jako leczenia stosowanego na żądanie;
- 2 w abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Banerji 2018a* przedstawiono dane dotyczące procentowej zmiany średnich częstości leczenia na żądanie; dla porównania LANA 300 mg e2w vs PBO wyniosła ona 86,7% (95% CI: 73,8; 93,3).

15.3 Całkowita liczba ataków obserwowanych w badaniu HELP

Oprócz średniej miesięcznej częstości ataków prezentowanej w głównej publikacji badania *HELP*, w doniesieniu konferencyjnym *Cicardi 2019* przedstawiono również informacje o całkowitej liczbie ataków w danej grupie, w podziale na ciężkość i lokalizację, a także z informacją o leczeniu ratunkowym. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej. Odsetki poszczególnych ataków przeliczono na liczbę wszystkich ataków; w przypadku liczby ataków leczonych danym lekiem ratunkowym odsetków nie liczono, gdyż kilka produktów leczniczych mogło być użytych do leczenia pojedynczego ataku.

Tabela 79. Liczba odnotowanych ataków w trakcie leczenia (0-182 dni); badanie *HELP*.

Oceniany parametr	LANA 300 mg e2w (n = 27)	LANA 300 mg e4w (n = 29)	PBO (n = 41)
Liczba pacjentów z atakiem	15 (55,6%)	17 (58,6%)	40 (97,6%)
Liczba ataków ogółem	46	105	572
Liczba ataków według kategorii ciężkości, n (%)			
Łagodne	11 (23,9%)	43 (41,0%)	249 (43,5%)
Umiarkowane	32 (69,6%)	57 (54,3%)	272 (47,6%)
Ciężkie	3 (6,5%)	5 (4,8%)	51 (8,9%)
Liczba ataków według umiejscowienia, n (%)			
Krtąń	4 (8,7%)	2 (1,9%)	15 (2,6%)
Jama brzuszna	22 (47,8%)	77 (73,3)	243 (42,5%)
Obwodowo	20 (43,5%)	26 (24,8%)	314 (54,9%)
Liczba ataków w których zastosowano leczenie dodatkowe			
Liczba pacjentów z leczeniem ratunkowym	12 (44,4%)	16 (55,2%)	40 (97,6%)
Liczba ataków leczona ratunkowo	38 (82,6%)	87 (82,9%)	506 (88,5%)
Ataki leczone inhibitorami C1	26	8	362
Ataki leczone ikatybantem	20	69	172
Ataki leczone ekalantydem	0	18	12

15.4 Opis skal wykorzystanych w raporcie

15.4.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias

Narzędzie „*risk of bias*” Cochrane Collaboration służy do oceny błędu systematycznego (*bias*) związanego z uchybieniami protokołu badania klinicznego z randomizacją i jest wykonywana według 7 pytań odnoszących się do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego związanego z: doбором próby (*selection bias*) (2 pytania), znajomością stosowanej interwencji (*performance bias*) (1 pytanie), oceną punktów końcowych (*detection bias*) (1 pytanie), utratą pacjentów (*attrition bias*) (1 pytanie), selektywnym raportowaniem wyników (*reporting bias*) (1 pytanie) i innymi czynnikami (*other bias*) (1 pytanie). Każdemu z pytań przyporządkowana zostaje kategoria niskiego (*low risk*) lub wysokiego ryzyka (*high risk*), lub braku możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego (*unclear risk*), wraz z uzasadnieniem oceny (Higgins 2017).

Tabela 80. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
Błąd systematyczny doboru próby (selection bias)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę randomizacji?				
Czy metoda randomizacji została odpowiednio ukryta?				
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (performance bias)				
Czy zastosowano odpowiednią metodą zaślepienia pacjentów i personelu medycznego? [^]				
Błąd systematyczny oceny punktów końcowych (detection bias)				
Czy zastosowano odpowiednią metodą zaślepienia osób zbierających i oceniających dane? [^]				
Błąd systematyczny z utraty (attrition bias)				
Czy stwierdzono brak wpływu utraty chorych na szacowany efekt interwencji? [^]				
Błąd systematyczny selektywnego raportowania (reporting bias)				
Czy opis wyników był zgodny z założeniami protokołu badania?				
Błąd systematyczny związany z innymi czynnikami (other bias)				

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
---------	-------------------	--------------------	----------------------------	--------------

Czy stwierdzono brak innych źródeł błędów systematycznego?

^ ocenę należy wykonać dla każdego głównego punktu końcowego lub grupy punktów końcowych.

15.4.2 Skala Jadad

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

Tabela 81. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?^
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

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

15.4.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2015*).

Tabela 82. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Czy badanie było wielośrodkowe? 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?

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

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

15.4.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 83. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji*
- w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*
- wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
- brak opisu

2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

- dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*
- dobrani w inny sposób
- brak opisu

3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad*
- spontaniczne raportowanie
- brak opisu

4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- tak*
- nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*
- łączenie rekordów (*rekord linkage*)*
- spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
- nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- tak*
- niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu - wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*

-
- odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraczonych z badania
 - nie podano
-

Tabela 84. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie*
- brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

15.4.5 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (*Shea 2017*) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawanyymi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),

- o rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 85. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniły komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
			Komentarz: czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	-	2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\%$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\%$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	RCTs	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			RCTs
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. częściowo pozytywnej <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi pozytywnej <i>for yes</i>
			na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznany za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),

- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwi autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

15.4.6 EQ-5D-5L (z ang. EuroQoL 5 Dimension 5 Level)

Stanowi narzędzie służące do oceny jakości życia pacjentów oceniając 5 aspektów: ruchomość, samodzielność, codzienne aktywności, ból/dyskomfort i niepokój/depresję. Punktacja poszczególnych składowych skali zawiera się w zakresie od 1 (zdrowy) do 0 (zgon). W ramach kwestionariusza EQ-5D-5L ocenia się również stan zdrowia za pomocą skali VAS (*visual analog scale*): 0-100 (zdrowy) (Nordenfelt 2017).

15.4.7 AE-QoL (z ang. Angioedema Quality of Life)

Kwestionariusz składający się z 17 elementów oceniających nawracający obrzęk naczyń ruchomych. AE-QoL ocenia cztery aspekty: funkcjonowanie, zmęczenie/nastroj, strach/wstyd, odżywienie. Każdy z elementów jest oceniany w skali od 0 (najlepszy wynik) do 100 (najgorszy wynik) (*Nordenfelt 2017*). AE-QoL to specyficzne narzędzie ukierunkowane na ocenę jakości życia chorych z nawracającymi epizodami obrzęku naczyń ruchomych. Dane literaturowe sugerują, że minimalna klinicznie istotna różnica w punktacji w powyższej skali zawiera się w zakresie od 5,5 do 10,5 punktów (*Weller 2016*).

15.5 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 86. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądu bez metaanalizy.

<i>Hwang 2019</i>	<i>Nicola 2019</i>	<i>Syed 2019</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]		
NIE SPEŁNIONO przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed</i> nie przeszukiwano abstraktów konferencyjnych, rejestrów klinicznych ani referencji włączonych publikacji nie podano słów kluczowych ani strategii wyszukiwania restrykcje językowe: publikacje wyłącznie w języku angielskim bez uzasadnienia powyższego wyboru	NIE SPEŁNIONO przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed</i> nie przeszukiwano referencji włączonych publikacji przeszukano rejestry kliniczne podano słowa kluczowe, użyte w wyszukiwaniu nie podano informacji o zastosowaniu restrykcji językowych	NIE SPEŁNIONO przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed, EMBASE, MEDLINE</i> przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed</i> nie przeszukiwano referencji włączonych publikacji przeszukano rejestry kliniczne podano słowa kluczowe, użyte w wyszukiwaniu restrykcje językowe: publikacje wyłącznie w języku angielskim bez uzasadnienia powyższego wyboru
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]		
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO identyfikacja i selekcja włączonych artykułów została wykonana przez 2 niezależnych analityków, którzy uzyskali konsensus ad. włączanych do przeglądu badań	NIE SPEŁNIONO nie podano informacji ad. osób, które dokonywały selekcji badań
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: dla badań RCT zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doбором próby [pyt. 9]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO

<i>Hwang 2019</i>	<i>Nicola 2019</i>	<i>Syed 2019</i>
nie przeprowadzono oceny ryzyka błędu systematycznego	nie przeprowadzono oceny ryzyka błędu systematycznego	nie przeprowadzono oceny ryzyka błędu systematycznego
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]		
NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]		
NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]		
NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]		
NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz potencjalne konflikty interesów	autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz potencjalne konflikty interesów	autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz potencjalne konflikty interesów
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

15.6 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Banerji 2017 (publikacja główna do badania *DX-2930-02*)

Banerji A, Busse P, Shennak M, Lumry W, Davis-Lorton M, Wedner HJ, Jacobs J, Baker J, Bernstein JA, Lockey R, Li HH, Craig T, Cicardi M, Riedl M, Al-Ghazawi A, Soo C, Iarrobino R, Sexton DJ, TenHoor C, Kenniston JA, Faucette R, Still JG, Kushner H, Mensah R, Stevens C, Biedenkapp JC1, Chyung Y, Adelman B. Inhibiting plasma kallikrein for hereditary angioedema prophylaxis. *N Engl J Med*. 2017;376(8):717-728

Banerji 2018 (publikacja główna do badania *HELP*)

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 A4, Li HH, Craig T12, Jacobs J, Johnston DT, Shapiro R, Yang WH, Lumry WR, Manning ME, Schwartz LB, Shennak M, Soteris D, Zaragoza-Urdaz RH, Gierer S, Smith AM, Tachdjian R, Wedner HJ, Hebert J, Rehman SM, Staubach P, Schranz J, Baptista J, Nothaft W, Maurer M; *HELP* Investigators. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(20):2108-2121.

Riedl 2017 (publikacja główna do badania *HELP OLE*)

Riedl MA, Bernstein JA, Craig T, Banerji A, Magerl M, Cicardi M, Longhurst HJ, Shennak MM, Yang WH, Schranz J, Baptista J, Busse PJ. An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema: design of the *HELP* study extension. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:36.

TAKHZYRO
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Doniesienia konferencyjne

Banerji 2018a	Banerji A, Riedl M, Zurwa B, Lumry W, Lu P, Hao J, Maurer M, Li H. Lanadelumab 300 mg every 2 weeks effectively prevented hereditary angioedema attacks in <i>HELP</i> study. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2018; 12: S1-S17 (A152)
Banerji 2019	Banerji A, Manning ME, Martines-Saguer I, Schwartz LB, Yang WH, Peng L, Hao J, Zuraw BL. 124. Subgrup Analyses From the Phase 2 <i>HELP</i> Study of Lanadelumab for the Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2019; AB42
Banerji 2020	Banerji A, Riedl M, Tachdjian R, Nurse C, Paes K, Li H, Kiani-Alikhan S. Consistent Reduction in HAE Attack Rate with Lanadelumab Regardless Of Baseline Attack Frequency: Interim Findings From the Phase 3 <i>HELP</i> Study Open Label Extension (OLE). <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . 2020;145(2):AB103. doi:10.1016/j.jaci.2019.12.622.
Busse 2019	Busse PJ, Tachdjian R, Martinez-Saguer I, Lu P, Nurse C, Aygoren-Pursun E. 129. Efficacy and safety of lanadelumab for prophylactic treatment in adolescents with hereditary angioedema (HAE). <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2019; AB42
Busse 2020	Busse P, Tachdjian R, Longhurst H, Lu P, Nurse C, Anderson J. Long-term Efficacy and Safety of Lanadelumab for Prophylactic Treatment in Adolescent Patients with Hereditary Angioedema (HAE). <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . 2020;145(2):AB103. doi:10.1016/j.jaci.2019.12.623.
Bernstein 2018	Bernstein JA, Banerji A, Schranz J, Nurse C, Riedl M, Lu P. Lanadelumab reduces high morbidity attacks in patients with hereditary angioedema (HAE): results from the phase 3 <i>HELP</i> study. <i>Allergy</i> 2018; 73(S105): 134-335 (0524)
Cicardi 2019	Cicardi M et. al. Lanadelumab Prophylaxis Reduces Breakthrough Hereditary Angioedema Attacks and the Need for Rescue Medication: Findings From the Phase 3 <i>HELP</i> Study. Presented at the 2019 European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Congress, 1-5 June 2019, Lisbon, Portugal
Jacobs 2019	Jacobs JS, Bernstein J, Davis-Lorton M, Li HH, Soters DF, Nurse C, Paes K, Sexton DJ, Longhurst H. Increased Response to Higher Dose Lanadelumab in Hereditary Angioedema Patients: Exploratory Findings From the <i>HELP</i> and <i>HELP</i> OLE Studies. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2019; 143 (2): (114).
Jain 2019	Jain G, Sussman G, Lumry WR, Lu P, Lewis H, Maurer M. Lanadelumab improves health-related quality of life in patients with hereditary angioedema (HAE): Findings from the <i>HELP</i> study. <i>Allergy Asthma Clin Immunol</i> 2019; 15
Johnston 2018	Johnston DT, Anderseon JT, Schranz J, Nurse C, Cicardi M. Efficacy of lanadelumab in patients switching from long-term prophylaxis with C1-inhibitor (C1-INH): results from the phase 3 <i>HELP</i> Study. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2018; 141(2): AB47(150)
Johnston 2018a	Johnston D, Banerji A, Riedl M, Zuraw B, Lumry W, Bernstein J, Li H, Lu P, Gower R. Lanadelumab safety and immunogenicity: results from the phase 3 <i>HELP</i> study. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2018;121:S36 (P166).
Johnston 2019	Johnston D, Banerji A, Nurse C, Lu P, Aygören-Pürsün E, Kiani-Alikhan S, Soter D, Lugal P, Zuraw B, Lockey R, Schwartz L. P158 LONG-TERM SAFETY OF LANADELUMAB IN HEREDITARY ANGIOEDEMA (HAE): INTERIM RESULTS FROM THE <i>HELP</i> OLE STUDY. <i>Annals of Allergy, Asthma & Immunology</i> . 2019;123(5):S30. doi:10.1016/j.anai.2019.08.262.
Lumry 2018	Lumry W, Busse P, Lu P, Jain G, Nurse C, Maurer M. Subcutaneous Self-Administration of Lanadelumab for Prophylactic Treatment in Patients with Hereditary Angioedema (HAE). <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 121 (2018) S22-S62 (P352).
Lumry 2019	Lumry W, Maurer M, Magerl M, Jain G, Devercelli G, Regnault A, Meunier J, Riedl M. P156 LONG-TERM LANADELUMAB TREATMENT IMPROVES HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE: <i>HELP</i> OPEN-LABEL EXTENSION STUDY INTERIM FINDINGS. <i>Annals of Allergy, Asthma & Immunology</i> . 2019;123(5):S29. doi:10.1016/j.anai.2019.08.260.

- Maurer 2018** Maurer M, Gierer S, Hebert J, Hao J, Lu P, Banerji A. Lanadelumab is highly efficacious at steady-state in hereditary angioedema (HAE): Results of the phase 3 *HELP* study. *Allergy* 2018; 73(S105): 134-335 (0525).
- Maurer 2018a** Maurer M, Davis-Lorton M, Schranz J, Hao J, Busse PJ. High responder rates in lanadelumab-treated patients in the phase 3 *HELP* study. *Allergy* August 2018; 73(S105): 134-335 (0526)
- Maurer 2019** Maurer M et. al. Lanadelumab Demonstrates Rapid and Sustained Prevention of Hereditary Angioedema Attacks : Findings From the *HELP* Study. Presented at the 2019 European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Congress, 1–5 June 2019, Lisbon, Portugal, poster nr PD0369.
- Paes 2020** Paes K, Craig T, Bernstein J, Longhurst H, Aygoren-Pursun E, Nurse C, Zuraw B, Jacobs J. Efficacy of Lanadelumab in Hereditary Angioedema Patients With and Without Prior Long-Term Prophylaxis Use: Interim Results From the *HELP* Open-Label Extension Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;145(2):AB102. doi:10.1016/j.jaci.2019.12.620.
- Riedl 2018** Riedl M, Bernsterin J, Yang W, Longhurst H, Magerl M, Hebert J, Shennak M, Martinez-Saguer I. Lanadelumab reduces HAE attack rate: interim findings from the *HELP* Open-Label Extension Study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 121 (2018) S22-S62 (P168).
- Riedl 2019** Riedl MA, Anderson JT, Cicardi M, Li HH, Lockey RF, Longhurst H, Maurer M, Lu P, Hao J, Banerji A. Efficacy of Lanadelumab in Hereditary Angioedema Patients Switching From C1 Inhibitor Long-Term Prophylaxis: Interim Results From the *HELP* Open-Label Extension Study. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143 (2): AB3 (112).
- Riedl 2019a** Riedl M, Cicardi M, Hao J, Lu P, Li H, Manning M, Bernstein J, Busse P, Tachdjian R, Gower R, Wedner H. P159 LONG-TERM EFFICACY OF LANADELUMAB: INTERIM RESULTS FROM THE *HELP* OPEN-LABEL EXTENSION STUDY. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2019;123(5):S30-S31. doi:10.1016/j.anai.2019.08.263.
- Riedl 2020** Riedl M, Johnston D, Lumry W, Bernstein J, Nurse C, Lu P, Maurer M. Attack-Free Status of Patients With Hereditary Angioedema (HAE) During Extended Treatment With Lanadelumab in the *HELP* OLE Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;145(2):AB104. doi:10.1016/j.jaci.2019.12.626.
- Staubach 2019** Staubach P et. al. Use of Short-term Prophylaxis During Treatment With Lanadelumab Does Not Impact the Risk of an Attack: Analysis of Data From the *HELP* Study and *HELP* OLE. Presented at the 2019 European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Congress, 1–5 June 2019, Lisbon, Portugal
- Tachdijan 2018** Tachdijan R, Anderson J, Busse P, Johnston D, Kiani S, Nurse C, Paes K. Lanadelumab efficacy after switching from placebo: results from the *HELP* and *HELP* Open-Label Extension studies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 121: S22-S62 (P171).
- Zanichelli 2018** Zanichelli A, Hebert J, Soters D, Hao J, Lu P, Busse P. 1429. Efficacy of Lanadelumab in patients with HAE is independent of body mass index: Findings from the *HELP* study.

15.7 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

W wyniku oceny pełnych tekstów w ramach niniejszej analizy klinicznej nie wykluczono żadnej z ocenianych publikacji.

15.8 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Hwang 2019** Hwang G, Johri A, Ng S, Craig T. A review of kallikrein inhibitor lanadelumab in hereditary angioedema. *Immunotherapy* 2019; 11(11):937-944
- Nicola 2019** Nicola S, Rolla G, Brussino L. Breakthroughs in hereditary angioedema management: A systematic review of approved drugs and those under research. *Drugs Context* 2019; 8
- Syed 2019** Syed Y Y. Lanadelumab: A Review in Hereditary Angioedema. *Drugs* 2019; 79(16):1777-1784

15.9 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Bova M, Valeriewa A, Wu M A, Senter R, Perego F. Lanadelumab injection treatment for the prevention of hereditary angioedema (HAE): Design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther* 2019; 13:3635-3646

Busse PJ, Farkas H, Banerji A, Lumry WR, Longhurst HJ, Sexton DJ, Riedl MA. Lanadelumab for the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema with C1 Inhibitor Deficiency: A Review of Preclinical and Phase I Studies. *BioDrugs* 2018

Valeriewa A, Senter R, Wu M A, Zanichelli A, Cicardi M. Lanadelumab for the prevention of attacks in hereditary angioedema. *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15(12):1239-1248

Wedi B. Lanadelumab to treat hereditary angioedema. *Drugs of Today* 2019; 55(7):439-448

Wu M A. Lanadelumab for the treatment of hereditary angioedema. *Expert Opin Biol Ther* 2019; 19(12):1233-1245

Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja opisuje charakterystykę i patofizjologię typów HAE oraz skuteczność i bezpieczeństwo lanadelumabu w poszczególnych badaniach klinicznych faz Ia, Ib i III, ale nie ma informacji, aby był to przegląd systematyczny oraz brak opisu wyszukiwania zawartych w przeglądzie badań

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje dane przedkliniczne oraz wyniki badań I fazy dotyczących lanadelumabu, ale nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu i nie określono przeglądu jako systematyczny.

Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja charakteryzuje skuteczność i bezpieczeństwo lanadelumabu głównie na podstawie badania *HELP*, nie ma jednak informacji, aby był to przegląd systematyczny oraz brak opisu wyszukiwania zawartych w przeglądzie badań

Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja charakteryzuje skuteczność i bezpieczeństwo lanadelumabu głównie na podstawie badania *HELP*, nie ma jednak informacji, aby był to przegląd systematyczny oraz brak opisu wyszukiwania zawartych w przeglądzie badań

Brak znamion przeglądu systematycznego - artykuł przedstawia charakterystykę lanadelumabu oraz skuteczność i bezpieczeństwo tego leku w terapii chorych na HAE na podstawie badań klinicznych faz Ia, Ib i III (próba *HELP*), jednak brak danych dotyczących opisu wyszukiwania włączonych do przeglądu badań oraz informacji o tym, by był to przegląd systematyczny

15.10 Dodatkowe doniesienia konferencyjne nie uwzględniane w opracowaniu

Gagnon R, Cicardi M, Shennak M, Zaragoza-Urdaz R, Marier JF, Lu P, Sexton D, Faucette R, Kenniston J, Rong H, Wang Y, Yang WH, Hebert J. A63 Lanadelumab Inhibition of plasma kallikrein activity for effective HAE prophylaxis. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2019;15(1):10. doi:10.1186/s13223-019-0322-9.

Hebert J, Banerji A, Bernstein JA, Busse PJ, Cicardi M, Davis-Lorton M, Gierer S, Longhurst HJ, Maurer M, Riedl M, Tachdjian R, Zuraw B, Lu P, Hao J, Yang WH. A66 Efficacy and safety of lanadelumab for prevention of hereditary angioedema attacks: results from the phase 3 HELP Study. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2019;15(1):10. doi:10.1186/s13223-019-0322-9.

Kapoor A, Zhou Z, Sexton D, Paes K, Lu P, Chockalingam P. O28 Functional C1-Esterase inhibitor and complement protein 4 levels were not altered by lanadelumab treatment in HAE patients in the phase 3 HELP study. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2019;15(4):45. doi:10.1186/s13223-019-0355-0.

Lumry WR, Weller K, Magerl M, Schranz J, Jain G, Doll H, Maurer M. Lanadelumab markedly improves health-related quality of life in hereditary angioedema patients in the HELP study. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(2):AB47.

Magerl M. Efficacy and Safety Outcomes for Switching to Lanadelumab From Prior Long-term Prophylaxis: Findings From an Interim Analysis of the HELP OLE Study. Presented at the 2019 European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Congress, 1–5 June 2019, Lisbon, Portugal

Ocena farmakokinetyczna – w doniesieniu przedstawiono informacje odnośnie zmian aktywności kalikreiny w osoczu po zastosowaniu lanadelumabu – taki punkt końcowy nie był uwzględniany w analizie

Doniesienie prezentuje informacje, które zostały już opisane w głównej publikacji do badania *HELP*, lub w dodatkowych doniesieniach konferencyjnych uwzględnionych już wcześniej w opisie analizy klinicznej

Ocena farmakokinetyczna – w doniesieniu przedstawiono informacje odnośnie zmian w aktywności 4 składnika dopełniacza oraz funkcjonalnego inhibitora C1 po zastosowaniu lanadelumabu – taki punkt końcowy nie był uwzględniany w analizie

Doniesienie przedstawia informacje odnośnie jakości życia, które już zostały opisane w publikacji *Banerji 2018*, nie wnosi więc nowych danych do analizy.

Doniesienie przedstawia analizę post-hoc do badania *HELP* (dane z fazy *HELP* OLE), w której oceniano wpływ wcześniejszego długoterminowego leczenia profilaktycznego na wynik profilaktyki lanadelumabem (oceniano, czy zakończenie poprzedniej terapii przed rozpoczęciem terapii lanadelumabem wpływa na wynik oceny w porównaniu do kontynuowania poprzedniej terapii przez 2-3 tygodnie po rozpoczęciu terapii lanadelumabem). Taki punkt końcowy nie był

Sexton DJ, Brown NJ, Lumry WR, Gower RG, Hao J, Lu P, Zafrani HT. Lanadelumab And Cardiovascular Risk: Findings From The Phase 3 HELP Study. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(2):AB45.

Wang Y, Marier J-F, Kassir N, Gosselin NH, Martin P. Exposure-Response Analyses of Lanadelumab in Patients with Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(2):AB40.

istotny z punktu widzenia niniejszej analizy (w polskich warunkach nie będzie chorych przechodzących ze wcześniejszej profilaktyki na lanadelumab)

Doniesienie przedstawia ocenę ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych podczas terapii lanadelumabem w ramach badania HELP; wyniki przedstawiono łącznie dla wszystkich grup lanadelumabu i nie ma możliwości wyróżnienia grup uwzględnianych w niniejszej analizie

Ocena farmakokinetyczna – analiza związku odpowiedzi na leczenie ze zmianą parametrów farmakokinetycznych ekspozycji na leczenie – punkt końcowy nie uwzględniany w analizie

15.11 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 3 marca 2020 roku.

Tabela 87. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	lanadelumab[all]	28
2	takhzyro[all]	28
3	dx-2930[all]	29
5	#1 OR #2 OR #3	30

Tabela 88. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('lanadelumab'/exp OR lanadelumab) AND [embase]/lim	137
2	takhzyro AND [embase]/lim	15
3	'dx 2930' AND [embase]/lim	38
4	#1 OR #2 OR #3	154

Tabela 89. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	lanadelumab	37
2	takhzyro	1
3	dx-2930	16
4	#1 OR #2 OR #3	48

15.12 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

Tabela 90. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania HELP.

HELP (publikacja główna: *Banerji 2018*, abstrakty doniesień konferencyjnych: *Banerji 2019*, *Busse 2019*, *Banerji 2018a*, *Bernstein 2018*, *Cicardi 2019*, *Jacobs 2019*, *Jain 2019*, *Johnston 2018*, *Johnston 2018a*, *Lumry 2018*, *Maurer 2018*, *Maurer 2018a*, *Maurer 2019*, *Riedl 2019*, *Riedl 2018*, *Staubach 2019*, *Tachdijan 2018*, *Zanichelli 2018*); NCT02586805, EudraCT: 2015-003943-20

Metodyka	
Rodzaj badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją w układzie równoległym
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie
Skala Jadad	5 (R3, B2, W0) Klasyfikacja AOTMIT IIA
Liczba ośrodków	41 (Kanada, Europa, Jordania, USA) Sponsor Dyax Corp
Okres obserwacji	Czas trwania leczenia wynosił 26 tygodni.
Oszacowanie wielkości próby	Zaplanowano zakwalifikowanie 120 pacjentów, tak aby 108 chorych ukończyło badanie. W celu zapewnienia $\geq 95\%$ mocy statystycznej wykrycia efektu terapeutycznego $\geq 60\%$ redukcji ataków choroby, do badania zakwalifikowano ogółem 72 pacjentów (w tym 36 do grupy placebo)
Analiza statystyczna	<p><u>Analiza skuteczności</u> – przeprowadzona w populacji ITT, czyli wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie</p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa</u> – przeprowadzona wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leczenia</p>
Punkty końcowe	<p>Wyniki dla poniższych punktów końcowych pochodzą z głównej publikacji <i>Banerji 2018</i>, chyba, że zaznaczono inaczej.</p> <p><u>Okres wprowadzający:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba pacjentów z atakami HAE wg częstości ataku HAE/miesiąc • liczba pacjentów z atakami HAE obejmującymi poszczególne obszary ciała • średni czas trwania ataku HAE • liczba pacjentów z atakami HAE wg czasu trwania • średnia częstość ataków (<i>Johnston 2018</i>) – wraz z analizą w podgrupach uwzględniających wiek ≥ 12 do < 18 lat (<i>Busse 2019</i>) • leczenie na żądanie stosowane w czasie ataku HAE • leczenie wspomagające stosowane w czasie ataku HAE <p><u>Okres po randomizacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba ataków HAE • średnia częstość ataków (<i>Johnston 2018</i>, <i>Banerji 2018a</i>) – wraz z analizą w podgrupach uwzględniających: stosowanie rutynowego leczenia zapobiegawczego ataków HAE przed włączeniem do badania, liczbę ataków HAE odnotowaną w okresie wprowadzającym (run-in), płeć, wartość wskaźnika BMI, region geograficzny (<i>Banerji 2018</i>), wiek ≥ 12 do < 18 lat (<i>Busse 2019</i>) • liczba ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego • liczba ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego • liczba ataków HAE po 14 dniach od podania • odpowiedź na leczenie – ocena odpowiedzi na leczenie jako zmniejszenie częstości ataków HAE w stosunku do wartości obserwowanej w trakcie okresu wprowadzającego (run-in), odpowiednio $\geq 50\%$, $\geq 70\%$ i $\geq 90\%$ • liczba pacjentów bez ataków HAE • liczba dni bez ataków HAE • średni czas trwania ataku HAE

HELP (publikacja główna: *Banerji 2018*, abstrakty doniesień konferencyjnych: *Banerji 2019, Busse 2019, Banerji 2018a, Bernstein 2018, Cicardi 2019, Jacobs 2019, Jain 2019, Johnston 2018, Johnston 2018a, Lumry 2018, Maurer 2018, Maurer 2018a, Maurer 2019, Riedl 2019, Riedl 2018, Staubach 2019, Tachdijan 2018, Zanichelli 2018*); NCT02586805, EudraCT: 2015-003943-20

- liczba pacjentów z atakami HAE wg czasu trwania
- liczba pacjentów z atakami HAE obejmującymi poszczególne obszary ciała
- liczba pacjentów z atakami HAE wg kategorii nasilenia
- liczba ataków HAE o dużej chorobowości
- leczenie na żądanie stosowane w czasie ataku HAE
- leczenie wspomagające stosowane w czasie ataku HAE
- liczba ataków HAE w okresie od 70 do 182 dnia – średnia częstość ataków w okresie od 70 dnia do 182 dnia (*Maurer 2018*)
- odpowiedź na leczenie w okresie od 70 do 182 dnia (*Banerji 2018a*)
- liczba pacjentów z atakami HAE wg kategorii nasilenia w okresie od 70 do 182 dnia
- częstość ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w okresie od 70 do 182 dnia
- liczba pacjentów bez ataków HAE w okresie od 70 do 182 dnia
- częstość leczenia na żądanie stosowanego w czasie ataku HAE w okresie od 70 do 182 dnia (*Banerji 2018a*)
- jakość życia – zmiana całkowitego wyniku kwestionariusza AE-QoL, minimalna klinicznie istotna różnica kwestionariusza AE-QoL
- bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

Interwencja

Lanadelumab [LANA] – s.c., 150 mg/ml w dawkach:

- 150 mg co 4 tyg.
- 300 mg co 4 tyg.
- 300 mg co 2 tyg.

W niniejszej analizie uwzględniono wyniki wyłącznie dla grupy chorych otrzymujących lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tyg. lub 300 mg co 4 tyg., ponieważ jest to dawkowanie zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Komparator

Placebo [PBO]

Wszyscy pacjenci w badaniu otrzymywali wstrzyknięcia co 2 tygodnie. Chorzy, którzy otrzymywali leczenie co 4 tygodnie, co drugi tydzień mieli podawane placebo. Każdy z uczestników otrzymał 13 dawek przypisanego leczenia w ciągu 26-tygodni badania. W celu utrzymania zaślepienia każdy z chorych otrzymywał 2 wstrzyknięcia w tą samą kończynę górną.

Leczenie ataków choroby:

Leczenie ataków choroby było prowadzone zgodnie ze standardami obowiązującymi w danym ośrodku. Możliwe leczenie: inhibitor C1 dopełniacza, ikatybant lub ekalantyd.

Leczenie niedozwolone: rutynowe leczenie zapobiegawcze, inhibitory konwertazy angiotensyny, egzogenne estrogeny, androgeny, jakiegokolwiek leki/technologie oceniane w badaniach klinicznych.

Populacja

Kryteria włączenia

- ≥12 lat w momencie kwalifikacji
- Udokumentowane rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (typ I lub II)
- Stwierdzenie ≥1 ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w ciągu 4 tygodni potwierdzonego przez badacza
- Dorośli pacjenci oraz opiekunowie dzieci <18 r.ż., którzy są zdolni do przeczytania, zrozumienia i podpisania świadomej zgody
- Pacjenci w wieku rozrodczym, aktywni seksualnie muszą stosować antykoncepcję w czasie trwania badania

TAKHZYRO
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

HELP (publikacja główna: *Banerji 2018*, abstrakty doniesień konferencyjnych: *Banerji 2019*, *Busse 2019*, *Banerji 2018a*, *Bernstein 2018*, *Cicardi 2019*, *Jacobs 2019*, *Jain 2019*, *Johnston 2018*, *Johnston 2018a*, *Lumry 2018*, *Maurer 2018*, *Maurer 2018a*, *Maurer 2019*, *Riedl 2019*, *Riedl 2018*, *Staubach 2019*, *Tachdijan 2018*, *Zanichelli 2018*); NCT02586805, EudraCT: 2015-003943-20

Kryteria wykluczenia

- Towarzyszące rozpoznanie innego typu obrzęku naczynioruchowego
- Nieprawidłowości w badaniu czynności wątroby: aminotransferaza alaninowa $>3 \times$ GGN lub aminotransferaza asparaginianowa $>3 \times$ GGN, bilirubina całkowita $>2 \times$ GGN (chyba, że podwyższona bilirubina jest rezultatem zespołu gilberta)
- Otrzymywanie inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę lub leków zawierających estrogeny wchłanianych ogólnoustrojowo (np. doustne środki antykoncepcyjne lub hormonalna terapia zastępcza) w ciągu 4 tygodni przed skryningiem
- Stosowanie androgenów, rutynowego leczenia zapobiegawczego w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem okresu wprowadzającego
- Ciąża lub karmienie piersią

Charakterystyka populacji	Wiek, średnia (SD) [lata]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	BMI, średnia (SD)	Typ choroby, n (%)		Liczba ataków choroby przed skryningiem*, mediana (IQR)	Rutynowe leczenie zapobiegawcze 3 mies. przed skryningiem, n (%)
					I	II		
LANA 300 mg e2w, N=27	40,3 (13,3)	12 (44,4)	26 (96,3)	31,0 (7,8)	23 (85,2)	4 (14,8)	20 (8-36)	C1 INH.^ : 11 (40,7) Terapia doustna† : 0 Terapia skojarzona‡ : 3 (11,1)
LANA 300 mg e4w, N=29	39,5 (12,8)	10 (34,5)	23 (79,3)	28,1 (5,1)	27 (93,1)	2 (6,9)	24 (12-50)	C1 INH.^ : 18 (62,1) Terapia doustna† : 1 (3,4) Terapia skojarzona‡ : 1 (3,4)
PBO, N=41	40,1 (16,8)	7 (17,1)	39 (95,1)	27,5 (7,7)	38 (92,7)	3 (7,3)	30 (17-59)	C1 INH.^ : 22 (53,7) Terapia doustna† : 1 (2,4) Terapia skojarzona‡ : 1 (2,4)

* 12 mies. przed skryningiem;

^ osoczo pochodne inhibitory C1 dopełniacza;

† androgeny i leczenie antyfibrynolityczne;

‡ stosowanie inhibitorów C1 dopełniacza i terapii doustnej jako rutynowego leczenia zapobiegawczego.

Wyjściowe różnice między grupami

Autorzy podkreślili występowanie różnic pomiędzy grupami w zakresie charakterystyk demograficznych i klinicznych, które wynikały z małej liczby pacjentów w poszczególnych grupach.

Przeptyw chorych	Skryning	Randomizacja	Przerwanie badania	Włączeni do pierwotnej analizy	Włączeni do analizy bezpieczeństwa	Włączeni do fazy rozszerzonej badania
LANA 300 mg e2w, n (%)*		27 (17,0)	2 (7,4)^	27 (17,0)	27 (100)	25 (92,6)
LANA 300 mg e4w, n (%)*	159	29 (18,2)	3 (10,3)	29 (18,2)	29 (100)	25 (61,0)
PBO, n (%)*		41 (25,8)	6 (14,6)	41 (25,8)	41 (100)	33 (80,5)
Ogółem, n (%)*		126 (79,2)	11 (8,7)	97 (77,0)	97 (77,0)	83 (65,9)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ wycofanie z badania.

Wyniki

Poniższe wyniki pochodzą z głównej publikacji *Banerji 2018*, chyba że zaznaczono inaczej.

Analiza skuteczności, LANA 300 mg e2w [N = 27] vs LANA 300 mg e4w [N = 29] vs PBO [N = 41]

Okres wprowadzający

- liczba pacjentów z atakami HAE wg częstości ataku HAE/miesiąc; n (%):

TAKHZYRO
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

HELP (publikacja główna: *Banerji 2018*, abstrakty doniesień konferencyjnych: *Banerji 2019, Busse 2019, Banerji 2018a, Bernstein 2018, Cicardi 2019, Jacobs 2019, Jain 2019, Johnston 2018, Johnston 2018a, Lumry 2018, Maurer 2018, Maurer 2018a, Maurer 2019, Riedl 2019, Riedl 2018, Staubach 2019, Tachdijan 2018, Zanichelli 2018*); NCT02586805, EudraCT: 2015-003943-20

- 1 do <2 ataków/mies.: 7 (25,9) vs 9 (31,0) vs 12 (29,3)
- 2 do <3 ataków/mies.: 6 (22,2) vs 5 (17,2) vs 8 (19,5)
- 3 do <4 ataków/mies.: 7 (25,9) vs 3 (10,3) vs 3 (7,3)
- 4 do <5 ataków/mies.: 1 (3,7) vs 1 (3,4) vs 4 (9,8)
- 5 do <10 ataków/mies.: 6 (22,2) vs 10 (34,5) vs 12 (29,3)
- 10 do <15 ataków/mies.: 0 (0,0) vs 1 (3,4) vs 2 (4,9)
- liczba pacjentów z atakami HAE obejmującymi poszczególne obszary ciała; n (%); liczba ataków:
 - atak ogółem: 27 (100); 78 vs 29 (100); 77 vs 41 (100); 127
 - ataki o charakterze obrzęku jamy brzusznej: 14 (51,9); 21 vs 19 (65,5); 30 vs 27 (65,9); 61
 - ataki o charakterze obrzęku krtani: 1 (3,7); 1 vs 1 (3,4); 1 vs 0 (0,0); 0
 - ataki o charakterze obrzęku obwodowego: 24 (88,9); 56 vs 22 (75,9); 46 vs 33 (80,5); 66
- średni czas trwania ataku HAE; średnia (SD): 35,6 (23,34) vs 28,0 (21,62) vs 31,2 (24,64)
- liczba pacjentów z atakami HAE wg czasu trwania, n (%):
 - <12 godzin: 2 (7,4) vs 8 (27,6) vs 9 (22,0)
 - 12-24 godziny: 9 (33,3) vs 7 (24,1) vs 11 (26,8)
 - >24 do 48 godzin: 10 (37,0) vs 10 (34,5) vs 13 (31,7)
 - >48 godzin: 6 (22,2) vs 4 (13,8) vs 8 (19,5)
- średnia częstość ataków:
 - 3 miesiące przed skryningiem: 2,6 vs 2,7 vs 4,0 (*Johnston 2018*)
 - okres wprowadzający: 4,6 vs 3,7 vs 4,6 (*Johnston 2018*)
 - analiza w podgrupie wiekowej ≥ 12 do < 18 lat; średnia (SD): 1,948 (1,341) vs 0,989 (0,020) vs 1,825 (1,4600)
- leczenie na żądanie stosowane w czasie ataku HAE; n (%), liczba ataków:
 - jakiegokolwiek rodzaju leczenia na żądanie: 23 (85,2), 67 vs 27 (93,1), 69 vs 37 (90,2), 111
 - ekalantyd: 1 (3,7), 3 vs 6 (20,7), 8 vs 2 (4,9), 2
 - ikatybant: 13 (48,1), 32 vs 13 (44,8), 41 vs 22 (53,7), 38
 - C1-INH osoczopochodny/nanofiltrowany: 12 (44,4), 34 vs 14 (48,3), 28 vs 22 (53,7), 77
 - C1-INH nanofiltrowany: 6 (22,2), 12 vs 5 (17,2), 9 vs 6 (14,6), 24
 - C1-INH osoczopochodny: 6 (22,2), 22 vs 9 (31,0), 19 vs 16 (39,0), 53
 - C1-INH rekombinowany: 1 (3,7), 2 vs 1 (3,4), 1 vs 0 (0,0), 0
 - osocze świeżo mrożone: 0 (0,0), 0 vs 0 (0,0), 0 vs 1 (2,4), 1
- leczenie wspomagające stosowane w czasie ataku HAE; n (%), liczba ataków:
 - jakiegokolwiek leczenie wspomagające: 4 (14,8), 7 vs 2 (6,9), 2 vs 5 (12,2), 6
 - dożylna podaż płynów: 0 (0,0), 0 vs 1 (3,4), 1 vs 0 (0,0), 0
 - leczenie bólu: 2 (7,4), 5 vs 2 (6,9), 2 vs 3 (7,3), 4
 - podanie leków przeciwwymiotnych: 0 (0,0), 0 vs 1 (3,4), 1 vs 1 (2,4), 2
 - inne: 2 (7,4), 2 vs 0 (0,0), 0 vs 3 (7,3), 3

Okres po randomizacji:

- liczba ataków HAE (dni 0-182), średnia (95% CI): 0,26 (0,14; 0,46) vs 0,53 (0,36; 0,77) vs 1,97 (1,64; 2,36)
 - LANA 300 mg e2w vs PBO: MD = -1,71 (95% CI: -2,09; -1,33), $p < 0,001$; RR = 0,13 (95% CI: 0,07; 0,24), $p < 0,001$
 - LANA 300 mg e4w vs PBO: MD = -1,44 (95% CI: -1,84; -1,04), $p < 0,001$, RR = 0,27 (95% CI: 0,18; 0,41), $p < 0,001$
- średnia częstość ataków (*Johnston 2018, Banerji 2018a*):
 - ogółem: 0,26 vs bd. vs 1,97
 - LANA 300 mg e2w vs PBO; średnia zmiana procentowa (95% CI): 86,9% (76,2; 92,8), $p < 0,001$

HELP (publikacja główna: *Banerji 2018*, abstrakty doniesień konferencyjnych: *Banerji 2019, Busse 2019, Banerji 2018a, Bernstein 2018, Cicardi 2019, Jacobs 2019, Jain 2019, Johnston 2018, Johnston 2018a, Lumry 2018, Maurer 2018, Maurer 2018a, Maurer 2019, Riedl 2019, Riedl 2018, Staubach 2019, Tachdijan 2018, Zanichelli 2018*); NCT02586805, EudraCT: 2015-003943-20

- pacjenci wyjściowo stosujący rutynowe leczenie zapobiegawcze C1-INH: 0,5 vs 0,7 vs 2,9
- średnia liczba ataków w podgrupach, średnia (95% CI):
 - rutynowe leczenie zapobiegawcze: 0,31 (0,16; 0,62) vs 0,59 (0,38; 0,92) vs 2,15 (1,70; 2,71)
 - LANA 300 mg e2w vs PBO: MD = -1,84 (95% CI: -2,37; -1,30), p < 0,001; RR = 0,14 (95% CI: 0,07; 0,30), p < 0,001
 - LANA 300 mg e4w vs PBO: MD = -1,56 (95% CI: -2,12; -1,00), p < 0,001; RR = 0,27 (95% CI: 0,17; 0,45), p < 0,001
 - pacjenci niestosujący rutynowego leczenia zapobiegawczego: 0,20 (0,07; 0,60) vs 0,39 (0,18; 0,87) vs 1,76 (1,30; 2,38)
 - LANA 300 mg e2w vs PBO: MD = -1,56 (95% CI: -2,14; -0,98), p < 0,001; RR = 0,11 (95% CI: 0,04; 0,36), p < 0,001
 - LANA 300 mg e4w vs PBO: MD = -1,37 (95% CI: -1,96; -0,78), p < 0,001; RR = 0,22 (95% CI: 0,10; 0,51), p < 0,001
 - liczba ataków w okresie wprowadzającym 1- <2 ataków/miesiąc: 0,07 (0,01; 0,47) vs 0,18 (0,07; 0,51) vs 0,94 (0,63; 1,41)
 - LANA 300 mg e2w vs PBO: MD = -0,87 (95% CI: -1,28; -0,47), p < 0,001; RR = 0,07 (95% CI: 0,01; 0,52), p = 0,009
 - LANA 300 mg e4w vs PBO: MD = -0,76 (95% CI: -1,18; -0,33), p < 0,001; RR = 0,20 (95% CI: 0,07; 0,58), p = 0,003
 - liczba ataków w okresie wprowadzającym 2- <3 ataków/miesiąc: 0,25 (0,10; 0,61) vs 0,49 (0,25; 0,99) vs 2,14 (1,64; 2,80)
 - LANA 300 mg e2w vs PBO: MD = -1,89 (95% CI: -2,50; -1,28), p < 0,001; RR = 0,12 (95% CI: 0,05; 0,30), p < 0,001
 - LANA 300 mg e4w vs PBO: MD = -1,65 (95% CI: -2,31; -0,99), p < 0,001; RR = 0,23 (95% CI: 0,11; 0,48), p < 0,001
 - liczba ataków w okresie wprowadzającym ≥3 ataków/miesiąc: 0,38 (0,18; 0,81) vs 0,79 (0,49; 1,29) vs 2,71 (2,12; 3,46)
 - LANA 300 mg e2w vs PBO: MD = -2,33 (95% CI: -3,05; -1,61), p < 0,001; RR = 0,14 (95% CI: 0,06; 0,31), p < 0,001
 - LANA 300 mg e4w vs PBO: MD = -1,92 (95% CI: -2,67; -1,17), p < 0,001; RR = 0,29 (95% CI: 0,17; 0,50), p < 0,001
 - kobiety: 0,28 (0,13; 0,58) vs 0,59 (0,38; 0,90) vs 1,94 (1,59; 2,36)
 - LANA 300 mg e2w vs PBO: MD = -1,66 (95% CI: -2,09; -1,23), p < 0,001; RR = 0,14 (95% CI: 0,07; 0,30), p < 0,001
 - LANA 300 mg e4w vs PBO: MD = -1,35 (95% CI: -1,79; -0,91), p < 0,001; RR = 0,30 (95% CI: 0,19; 0,48), p < 0,001
 - mężczyźni: 0,21 (0,08; 0,59) vs 0,39 (0,16; 0,93) vs 2,20 (1,40; 3,45)
 - LANA 300 mg e2w vs PBO: MD = -1,99 (95% CI: -2,99; -0,98), p < 0,001; RR = 0,10 (95% CI: 0,03; 0,29), p < 0,001
 - LANA 300 mg e4w vs PBO: MD = -1,81 (95% CI: -2,86; -0,77), p < 0,001; RR = 0,18 (95% CI: 0,07; 0,47), p < 0,001
 - BMI 18,5-<25 kg/m²: 0,11 (0,01; 0,88) vs 0,24 (0,06; 0,92) vs 1,76 (1,20; 2,60)
 - LANA 300 mg e2w vs PBO: MD = -1,66 (95% CI: -2,37; -0,94), p < 0,001; RR = 0,06 (95% CI: 0,01; 0,52), p = 0,010
 - LANA 300 mg e4w vs PBO: MD = -1,52 (95% CI: -2,27; -0,77), p < 0,001; RR = 0,14 (95% CI: 0,04; 0,55), p = 0,005
 - BMI 25-<30 kg/m²: 0,36 (0,15; 0,83) vs 0,68 (0,38; 1,21) vs 2,29 (1,67; 3,13)
 - LANA 300 mg e2w vs PBO: MD = -1,93 (95% CI: -2,69; -1,17), p < 0,001; RR = 0,16 (95% CI: 0,07; 0,38), p < 0,001
 - LANA 300 mg e4w vs PBO: MD = -1,61 (95% CI: -2,41; -0,81), p < 0,001; RR = 0,30 (95% CI: 0,16; 0,56), p < 0,001
 - BMI 18,5-≥30 kg/m²: 0,23 (0,08; 0,67) vs 0,62 (0,33; 1,18) vs 2,35 (1,68; 3,29)
 - LANA 300 mg e2w vs PBO: MD = -1,73 (95% CI: -2,59; -0,86), p < 0,001; RR = 0,26 (95% CI: 0,13; 0,54), p < 0,001
 - LANA 300 mg e4w vs PBO: MD = -2,12 (95% CI: -2,94; -1,29), p < 0,001; RR = 0,10 (95% CI: 0,03; 0,30), p < 0,001
 - wiek: ≥ 12 do < 18 lat: 0,306 (SD: 0,433) vs 0,304 (SD: 0,263) vs 0,917 (SD: 0,992) (*Busse 2019*)
 - średnia procentowa zmiana częstości ataków (95% CI); LANA 300 mg e2w vs PBO; LANA 300 mg e4w vs PBO (*Banerji 2019, Zanichelli 2018*):
 - kobiety: -90,3% (bd.); -82,4% (bd.)
 - mężczyźni: -85,8% (bd.); -69,6% (bd.)
 - wiek < 18 lat: -62,3% (bd.); -20,5% (bd.)
 - wiek 18 do <40 lat: -84,5% (bd.); -80,3% (bd.)
 - wiek 40 do < 65 lat: -89,8% (bd.); -71,5% (bd.)
 - masa ciała 50 do < 75 kg: -93,1% (bd.); -78,4% (bd.)
 - masa ciała 75 do < 100 kg: -84,0% (bd.); -74,0% (bd.)

HELP (publikacja główna: *Banerji 2018*, abstrakty doniesień konferencyjnych: *Banerji 2019, Busse 2019, Banerji 2018a, Bernstein 2018, Cicardi 2019, Jacobs 2019, Jain 2019, Johnston 2018, Johnston 2018a, Lumry 2018, Maurer 2018, Maurer 2018a, Maurer 2019, Riedl 2019, Riedl 2018, Staubach 2019, Tachdjian 2018, Zanichelli 2018*); NCT02586805, EudraCT: 2015-003943-20

- masa ciała ≥ 100 kg: -82,7% (bd.); -61,3% (bd.)
- HAE typu I: -87,8% (bd.); -73,4% (bd.)
- HAE typu II: -69,8% (bd.); -60,1% (bd.)
- ataki o charakterze obrzęku krtani w wywiadzie - tak: -85,7% (bd.); -64,2% (bd.)
- ataki o charakterze obrzęku krtani w wywiadzie - nie: -88,0% (bd.); -85,8% (bd.)
- prawidłowe BMI – 18,5 do < 25 kg/m²: -93,8 (-99,3%; -48,2%), $p = 0,010$; -86,1% (-96,5%; -45,4%), $p = 0,005$
- nadwaga – 23 do < 30 25 kg/m²: -84,4% (-93,5%; -62,4%), $p < 0,001$; -70,3% (-84,3%; -43,7%), $p < 0,001$
- otyłość - > 30 25 kg/m²: -90,1% (-96,7%; -69,8%), $p < 0,001$; -73,5% (-86,9%; -46,4%), $p < 0,001$
- region geograficzny (Stany Zjednoczone vs inny region): 0,26 (0,15; 0,47) vs 0,55 (0,37; 0,81) vs 1,99 (1,65; 2,39):
 - LANA 300 mg e2w vs PBO: MD = -1,72 (95% CI: -2,11; -1,33), $p < 0,001$; RR = 0,13 (95% CI: 0,07; 0,24), $p < 0,001$
 - LANA 300 mg e4w vs PBO: MD = -1,44 (95% CI: -1,85; -1,03), $p < 0,001$; RR = 0,27 (95% CI: 0,18; 0,42), $p < 0,001$
- liczba ataków – analiza TPA (z ang. *Tipping Point Analysis*); RR (95% CI), p :
 - LANA 300 mg e2w vs PBO: 0,317 (0,121; 0,831), $p = 0,020$
 - LANA 300 mg e4w vs PBO: 0,495 (0,277; 0,886), $p = 0,018$
- liczba ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego, średnia (95% CI): 0,21 (0,11; 0,40) vs 0,42 (0,28; 0,65) vs 1,64 (1,34; 2,00):
 - LANA 300 mg e2w vs PBO: MD = -1,43 (95% CI: -1,78; -1,07), $p < 0,001$; RR = 0,13 (95% CI: 0,07; 0,25), $p < 0,001$
 - LANA 300 mg e4w vs PBO: MD = -1,21 (95% CI: -1,58; -0,85), $p < 0,001$; RR = 0,26 (95% CI: 0,16; 0,41), $p < 0,001$
- liczba ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, średnia (95% CI): 0,20 (0,11; 0,39) vs 0,32 (0,20; 0,53) vs 1,22 (0,97; 1,52):
 - LANA 300 mg e2w vs PBO: MD = -1,01 (95% CI: -1,32; -0,71), $p < 0,001$; RR = 0,17 (95% CI: 0,08; 0,33), $p < 0,001$
 - LANA 300 mg e4w vs PBO: MD = -0,89 (95% CI: -1,20; -0,58), $p < 0,001$; RR = 0,27 (95% CI: 0,16; 0,46), $p < 0,001$
- liczba ataków HAE po 14 dniach od podania, średnia (95% CI): 0,22 (0,12; 0,41) vs 0,49 (0,33; 0,73) vs 1,99 (1,65; 2,39):
 - LANA 300 mg e2w vs PBO: MD = -1,77 (95% CI: -2,16; -1,38), $p < 0,001$; RR = 0,11 (95% CI: 0,06; 0,21), $p < 0,001$
 - LANA 300 mg e4w vs PBO: MD = -1,50 (95% CI: -1,91; -1,09), $p < 0,001$; RR = 0,25 (95% CI: 0,16; 0,38), $p < 0,001$
- liczba pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie:
 - zmniejszenie częstości ataków HAE o $\geq 50\%$, n (%): 27 (100) vs 29 (100) vs 13 (31,7)
 - LANA 300 mg e2w vs PBO; różnica częstości (95% CI), p : 68,3 (47,9; 83,8), $p < 0,001$
 - LANA 300 mg e4w vs PBO, różnica częstości (95% CI), p : 68,3 (48,1; 82,9), $p < 0,001$
 - zmniejszenie częstości ataków HAE o $\geq 70\%$, n (%):
 - LANA 300 mg e2w vs PBO; różnica częstości (95% CI), p : 79,1 (60,0; 91,6), $p < 0,001$
 - LANA 300 mg e4w vs PBO; różnica częstości (95% CI), p : 66,1 (45,2; 82,1), $p < 0,001$
 - zmniejszenie częstości ataków HAE o $\geq 90\%$, n (%):
 - LANA 300 mg e2w vs PBO, różnica częstości (95% CI): 61,8 (39,5; 78,8), $p < 0,001$
 - LANA 300 mg e4w vs PBO, różnica częstości (95% CI): 50,3 (27,7; 68,8), $p < 0,001$
- liczba pacjentów bez ataków HAE, n (%): 12 (44,4) vs 9 (31,0) vs 1 (2,4):
 - LANA 300 mg e2w vs PBO, różnica częstości (95% CI), p : 42,0 (18,1; 61,8), $p < 0,001$
 - LANA 300 mg e4w vs PBO, różnica częstości (95% CI), p : 28,6 (5,0; 50,0), $p = 0,001$
- liczba dni bez ataków HAE, średnia (SD): 27,3 (1,3) vs 26,9 (1,3) vs 22,6 (4,4):
 - LANA 300 mg e2w vs PBO: MD = 4,7 (95% CI: 3,2; 6,2), $p < 0,001$
 - LANA 300 mg e4w vs PBO: MD = 4,3 (95% CI: 2,8; 5,8), $p < 0,001$
- średni czas trwania ataku HAE, średnia (SD): 26,6 (22,73) vs 26,0 (21,10) vs 33,5 (23,41):
 - LANA 300 mg e2w vs PBO: MD = -6,9 (95% CI: -21,2; 7,4), $p = 0,330$

HELP (publikacja główna: *Banerji 2018*, abstrakty doniesień konferencyjnych: *Banerji 2019, Busse 2019, Banerji 2018a, Bernstein 2018, Cicardi 2019, Jacobs 2019, Jain 2019, Johnston 2018, Johnston 2018a, Lumry 2018, Maurer 2018, Maurer 2018a, Maurer 2019, Riedl 2019, Riedl 2018, Staubach 2019, Tachdijan 2018, Zanichelli 2018*); NCT02586805, EudraCT: 2015-003943-20

- LANA 300 mg e4w vs PBO: MD = -7,4 (95% CI: -19,5; 4,7), p = 0,222
- liczba pacjentów z atakami HAE wg czasu trwania, n (%):
 - < 12 h: 5 (18,5) vs 6 (20,7) vs 8 (19,5)
 - 12-24 h: 3 (11,1) vs 6 (20,7) vs 10 (24,4)
 - > 24 do 48 h: 4 (14,8) vs 6 (20,7) vs 12 (29,3)
 - > 48 h: 3 (11,1) vs 2 (6,9) vs 10 (24,4)
- liczba pacjentów z atakami HAE obejmującymi poszczególne obszary ciała, n (%):
 - ataki ogółem: 15 (55,6) vs 20 (69,0) vs 40 (97,6)
 - atak o charakterze obrzęku jamy brzusznej: 9 (33,3) vs 17 (58,6) vs 35 (85,4)
 - atak o charakterze obrzęku krtani: 3 (11,1) vs 1 (3,4) vs 8 (19,5)
 - atak o charakterze obrzęku obwodowego: 9 (33,3) vs 12 (41,4) vs 37 (90,2)
- liczba pacjentów z atakami HAE wg kategorii nasilenia:
 - nasilenie łagodne, n (%): 3 (11,1) vs 6 (20,7) vs 1 (2,4)
 - LANA 300 mg e2w vs PBO, różnica częstości (95% CI), p: 8,7 (-15,6; 32,0), p = 0,29
 - LANA 300 mg e4w vs PBO, różnica częstości (95% CI), p: 18,3 (-5,4; 40,6), p = 0,02
 - nasilenie umiarkowane, n (%): 10 (37,0) vs 10 (34,5) vs 25 (61,0)
 - LANA 300 mg e2w vs PBO, różnica częstości (95% CI), p: -23,9 (-46,7; 0,7), p = 0,08
 - LANA 300 mg e4w vs PBO, różnica częstości (95% CI), p: -26,5 (-48,2; -2,5), p = 0,05
 - nasilenie ciężkie, n (%): 2 (7,4) vs 4 (13,8) vs 14 (34,1)
 - LANA 300 mg e2w vs PBO, różnica częstości (95% CI), p: -26,7 (-48,9; -2,8), p = 0,02
 - LANA 300 mg e4w vs PBO, różnica częstości (95% CI), p: -20,4 (-42,5; 3,5), p = 0,09
- liczba ataków HAE o dużej chorobowości, średnia (95% CI): 0,03 (0,01; 0,13) vs 0,03 (0,01; 0,12) vs 0,22 (0,14; 0,35):
 - LANA 300 mg e2w vs PBO: MD = -0,19 (95% CI: -0,30; -0,07), p = 0,001; RR = 0,15 (95% CI: 0,04; 0,65), p = 0,01
 - LANA 300 mg e4w vs PBO: MD = -0,19 (95% CI: -0,30; -0,08), p < 0,001; RR = 0,14 (95% CI: 0,03; 0,58), p = 0,007
- leczenie na żądanie stosowane w czasie ataku HAE, n (%); liczba zabiegów:
 - jakiegokolwiek rodzaj leczenia na żądanie: 12 (44,4); 38 vs 16 (55,2); 87 vs 40 (97,6); 506
 - ekalantyd: 0 (0,0); 0 vs 6 (20,7); 18 vs 5 (12,2); 12
 - ikatybant: 10 (37,0); 20 vs 11 (37,9); 69 vs 27 (65,9); 172
 - C1-INH osoczopochodny/nanofiltrowany: 6 (22,2); 26 vs 4 (13,8); 7 vs 27 (65,9); 362
 - C1-INH nanofiltrowany: 4 (14,8); 12 vs 2 (6,9); 2 vs 8 (19,5); 141
 - C1-INH osoczopochodny: 3 (11,1); 14 vs 2 (6,9); 5 vs 21 (51,2); 223
 - C1-INH rekombinowany: 0 (0,0); 0 vs 1 (3,4); 1 vs 0 (0,0); 0
- leczenie wspomagające stosowane w czasie ataku HAE, n (%); liczba zabiegów:
 - jakiegokolwiek leczenie wspomagające: 1 (3,7); 2 vs 2 (6,9); 8 vs 13 (31,7); 30
 - dożylna podaż płynów: 1 (3,7); 1 vs 1 (3,4); 1 vs 2 (4,9); 2
 - leczenie bólu: 0 (0,0); 0 vs 2 (6,9); 8 vs 10 (24,4); 20
 - podanie leków przeciwwymiotnych: 1 (3,7); 1 vs 1 (3,4); 1 vs 3 (7,3); 8
 - inne: 1 (3,7); 1 vs 1 (3,4); 1 vs 4 (9,8); 7
- liczba ataków HAE w okresie od 70 do 182 dnia, średnia (SD): 0,16 (0,07; 0,35) vs 0,37 (0,22; 0,60) vs 1,88 (1,54; 2,30):
 - LANA 300 mg e2w vs PBO: MD = -1,72 (95% CI: -2,12; -1,33), p < 0,001; RR = 0,09 (95% CI: 0,04; 0,19), p < 0,001
 - LANA 300 mg e4w vs PBO: MD = -1,52 (95% CI: -1,93; -1,11), p < 0,001; RR = 0,19 (95% CI: 0,12; 0,33), p < 0,001
- średnia częstość ataków w okresie od 70 do 182 dnia[^]: 0,16 vs 0,37 vs 1,88 (*Maurer 2018*):
 - LANA 300 mg e2w vs PBO, średnia zmiana procentowa (95% CI): -91,5% (-96,1%; -81,1%), p < 0,001

HELP (publikacja główna: *Banerji 2018*, abstrakty doniesień konferencyjnych: *Banerji 2019, Busse 2019, Banerji 2018a, Bernstein 2018, Cicardi 2019, Jacobs 2019, Jain 2019, Johnston 2018, Johnston 2018a, Lumry 2018, Maurer 2018, Maurer 2018a, Maurer 2019, Riedl 2019, Riedl 2018, Staubach 2019, Tachdijan 2018, Zanichelli 2018*); NCT02586805, EudraCT: 2015-003943-20

- LANA 300 mg e4w vs PBO, średnia zmiana procentowa (95% CI): -80,6% (-88,5%; -67,3%), $p < 0,001$
- liczba pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w okresie od 70 do 182 dnia[^], n (%) (*Banerji 2018a*):
 - zmniejszenie częstości ataków HAE o $\geq 50\%$: 26 (100) vs bd. (bd.) vs 13 (35,1)
 - zmniejszenie częstości ataków HAE o $\geq 70\%$: 24 (92,3) vs bd. (bd.) vs 4 (10,8)
 - zmniejszenie częstości ataków HAE o $\geq 90\%$: 21 (80,8) vs bd. (bd.) vs 2 (5,4)
- liczba pacjentów z atakami HAE wg kategorii nasilenia w okresie od 70 d 182 dnia[^], n (%):
 - nasilenie łagodne, n (%): 2 (7,7) vs 4 (13,8) vs 2 (5,4)
 - LANA 300 mg e2w vs PBO, różnica częstości (95% CI), p : 2,3 (-22,6; 26,9), $p > 0,99$
 - LANA 300 mg e4w vs PBO, różnica częstości (95% CI), p : 8,4 (-16,0; 31,7), $p = 0,39$
 - nasilenie umiarkowane, n (%): 3 (11,5) vs 10 (34,5) vs 24 (64,9)
 - LANA 300 mg e2w vs PBO, różnica częstości (95% CI), p : -53,3 (-72,1; -29,8), $p < 0,001$
 - LANA 300 mg e4w vs PBO, różnica częstości (95% CI), p : -0,53 (-0,73; -0,34), NNT = 2 (2; 3); $p < 0,0001$
 - nasilenie ciężkie, n (%): 1 (3,8) vs 2 (6,9) vs 10 (27,0)
 - LANA 300 mg e2w vs PBO, różnica częstości (95% CI), p : -23,2 (-46,3; 2,1), $p = 0,02$
 - LANA 300 mg e4w vs PBO, różnica częstości (95% CI), p : -20,1 (-42,9; 4,2), $p = 0,05$
- częstość ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w okresie od 80 do 182 dnia; LANA 300 mg e2w vs PBO; średnia procentowa zmiana (95% CI): 88,4 (70,8; 95,4)
- liczba pacjentów bez ataków HAE w okresie od 70 do 182 dnia[^], n (%): 20 (76,9) vs 13 (44,8) vs 1 (2,7):
 - LANA 300 mg e2w vs PBO, różnica częstości (95% CI): 74,2 (53,6; 88,6), $p < 0,001$
 - LANA 300 mg e4w vs PBO, różnica częstości (95% CI): 42,1 (18,6; 62,2), $p < 0,001$
- częstość leczenia na żądanie stosowane w czasie ataku HAE w okresie od 70 do 182 dnia; LANA 300 mg e2w vs PBO; średnia procentowa zmiana (95% CI): 92,5 (80,0; 97,1)
- jakość życia:
 - zmiana wyniku całkowitego kwestionariusza AE-QoL; średnia zmiana (95% CI): -21,29 (-28,21; -14,37) vs -17,38 (-24,17; -10,58) vs -4,72 (-10,46; 1,02);
 - LANA 300 mg e2w vs PBO: MD = -16,57 (95% CI: -28,53; -4,62), $p = 0,003$
 - LANA 300 mg e4w vs PBO: MD = -12,66 (95% CI: -24,51; -0,80), $p = 0,03$
 - minimalna klinicznie istotna różnica kwestionariusza AE-QoL, n (%): 21 (80,77) vs 17 (62,96) vs 14 (36,84)
 - LANA 300 mg e2w vs PBO: OR = 7,20 (95% CI: 2,22; 23,37), $p = 0,001$
 - LANA 300 mg e4w vs PBO: OR = 2,91 (95% CI: 1,05; 8,10), $p = 0,04$

[^] dane zaprezentowane dla liczebności pacjentów: LANA 300 mg e2w N = 26; PBO N = 37; nie uwzględniono pacjentów wykluczonych przed 70 dniem.

Analiza bezpieczeństwa

AEs	LANA 300 mg e2w, N=27, n (%)	LANA 300 mg e4w, N=29, n (%)	PBO, N=41, n (%)
Każde AEs	26 (96,3)	25 (86,2)	31 (75,6)
Ból w miejscu wstrzyknięcia	14 (51,9)	9 (31,0)	12 (29,3)
Wirusowe zakażeniu górnych dróg oddechowych	10 (37,0)	7 (24,1)	11 (26,8)
Ból głowy	9 (33,3)	5 (17,2)	8 (19,5)
Zmiany w miejscu wstrzyknięcia	Rumień	2 (7,4)	2 (6,9)
	Siniak	1 (3,7)	2 (6,9)
Zawroty głowy	1 (3,7)	3 (10,3)	0 (0,0)

HELP (publikacja główna: *Banerji 2018*, abstrakty doniesień konferencyjnych: *Banerji 2019, Busse 2019, Banerji 2018a, Bernstein 2018, Cicardi 2019, Jacobs 2019, Jain 2019, Johnston 2018, Johnston 2018a, Lumry 2018, Maurer 2018, Maurer 2018a, Maurer 2019, Riedl 2019, Riedl 2018, Staubach 2019, Tachdijan 2018, Zanichelli 2018*); NCT02586805, EudraCT: 2015-003943-20

AEs związane z leczeniem		19 (70,4)	14 (48,3)	14 (34,1)
	Ból	14 (51,9)	9 (31,0)	11 (26,8)
Zmiany w miejscu wstrzyknięcia	Rumień	2 (7,4)	2 (6,9)	1 (2,4)
	Siniak	1 (3,7)	2 (6,9)	0 (0,0)
	Ból głowy	3 (11,1)	2 (6,9)	1 (2,4)
	SAEs	1 (3,7) ^{&}	3 (10,3) [^]	0 (0,0)
	AEs prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	1 (3,4) [*]	1 (2,4) [§]

[&] miejscowe zakażenie cewnika;

[^] odmiedniczkowe zapalenie nerek, uszkodzenie łąkotki, zaburzenia dwubiegunowe typu II;

^{*} napięciowe bóle głowy w dniu 1.;

[§] izolowane, bezobjawowe i przemijające zwiększenie aktywności ALT i AST w 139 dniu.

Uwagi

- po etapie skryningu chorzy uczestniczyli w 4-tygodniowym okresie wprowadzającym mającym na celu określenie wyjściowej częstości ataków, a następnie ≥ 2 tygodniowym okresem wymywania (*wash-out*); chorzy z ≥ 1 atakiem choroby potwierdzonym przez badacza w ciągu 4 tygodni przydzielano do poszczególnych grup badania
- randomizacja przeprowadzona w stosunku 2:1, w grupie otrzymującej lanadelumab pacjenci byli przyporządkowani w stosunku 1:1:1 do odpowiednich grup otrzymujących różne dawki preparatu: 150 mg co 4 tyg., 300 mg co 4 tyg. lub 300 mg co 2 tyg.; w niniejszej analizie uwzględniono jedynie wyniki dla grup chorych otrzymujących lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tyg. (e2w) lub w dawce 300 mg co 4 tyg. (e4w), ponieważ jest to dawkowanie zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego; randomizacja przeprowadzona przy użyciu interaktywnego systemu IWRS (z ang. *Interactive Web-based Randomization System*) z zastosowaniem bloków: chorzy nieleczeni vs leczeni, częstość ataków choroby w 4-tygodniowym okresie wprowadzającym
- podwójne zaślepienie: zaślepienie uczestników, opiekunów, badaczy, personelu oraz sponsora w zakresie przydzielonego leczenia; odtajnienie kodów randomizacyjnych możliwe było przez sponsora badania dla pojedynczych chorych tylko w przypadku konieczności przeprowadzenia analizy bezpieczeństwa przez komitet oceniający bezpieczeństwo SSC (z ang. *Study Safety Committee*)
- czas trwania badania wynosił 26 tygodni, po tym okresie pacjenci mogli zostać włączeni do fazy rozszerzonej badania *open-label* (HELP OLE, NCT02741596) lub do trwającego 8 tyg. badania oceniającego bezpieczeństwo
- w badaniu przeprowadzono analizę w podgrupach uwzględniającą typ dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego oraz charakterystykę wyjściową pacjentów (rutynowe leczenie zapobiegawcze stosowana przed włączeniem do badania, wskaźników rzutów w okresie wstępnym, płeć, BMI)

Tabela 91. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania HELP OLE.

HELP OLE (publikacja główna: *Riedl 2017*, abstrakty doniesień konferencyjnych: *Riedl 2018, Riedl 2019, Riedl 2019a, Riedl 2020, Johnston 2019, Banerji 2020, Busse 2019, Busse 2020, Paes 2020, Tachdijan 2018, Jacobs 2019, Lumry 2018, Lumry 2019*); NCT02741596

Metodyka

Rodzaj badania	faza wydłużona badania HELP		
Zaślepienie	<i>open-label</i>		
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IID
Liczba ośrodków	43 ośrodki (Ameryka Północna, Europa, Bliski Wschód)	Sponsor	Shire Human Genetic Therapies
Okres obserwacji	364 dni leczenia + 4 tygodnie oceny bezpieczeństwa		

TAKHZYRO
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

HELP OLE (publikacja główna: *Riedl 2017*, abstrakty doniesień konferencyjnych: *Riedl 2018, Riedl 2019, Riedl 2019a, Riedl 2020, Johnston 2019, Banerji 2020, Busse 2019, Busse 2020, Paes 2020, Tachdijan 2018, Jacobs 2019, Lumry 2018, Lumry 2019*); NCT02741596

Ostatnia dostępna analiza interim przedstawia wyniki z okresu od 26 maja 2016 r. do 31 sierpnia 2018 r.

Oszacowanie wielkości próby	nie przeprowadzono, autorzy podali, że zaplanowano włączenie przynajmniej 15 pacjentów w wieku 12-17 lat
Analiza statystyczna	<u>Analiza skuteczności</u> – przeprowadzona w populacji <i>rollover</i> (chorzy, którzy ukończyli badanie <i>HELP</i>) oraz <i>non-rollover</i> (pacjenci, którzy nie uczestniczyli w badaniu <i>HELP</i>) <u>Analiza bezpieczeństwa</u> – przeprowadzona wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leczenia
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • częstość ataków HAE • liczba dni bez ataków HAE

Interwencja i komparatory

Interwencja

Lanadelumab [LANA] – s.c., 2 ml w dawce 300 mg co 2 tyg.

każdy z uczestników otrzymał maksymalnie 26 dawek przypisanego leczenia w ciągu badania:

- grupa chorych *rollover* – 1. dawkę podawano w dniu 0 badania *HELP OLE* (odpowiadającemu 182 dniu badania *HELP*), a kolejną dawkę dopiero po pierwszym potwierdzonym przez badacza ataku *HAE*, jednak nie później niż ≥ 10 dni pomiędzy dniem 0 a drugą dawką (odpowiada to dawkowaniu co 2 tygodnie w okresie 350 dni)
- grupa chorych *non-rollover* – 1. dawkę podawano w dniu 0, a następnie co 2 tygodnie do dnia 350

Rutynowe leczenie zapobiegawcze i profilaktyka krótkoterminowa:

W związku z brakiem jasnych wytycznych klinicznych dotyczących zaprzestawania rutynowego leczenia zapobiegawczego ataków *HAE*, w oparciu o opinie ekspertów klinicznych, w badaniu stosowano stopniowe zmniejszanie:

- stosowanie C1-INH możliwe było do dnia 15;
- stosowanie androgenów lub leków antyfibrynolitycznych do dnia 15, jednak jeśli było to konieczne ich stosowanie mogło być przedłużone o maksymalnie 3 tygodnie po podaniu pierwszej dawki LANA

Stosowanie C1-INH w ramach profilaktyki krótkoterminowej (przed zabiegowej) było zabronione.

Leczenie ataków:

Leczenie ataków choroby było prowadzone zgodnie ze standardami obowiązującymi w danym ośrodku. Stosowanie C1-INH w ramach leczenia ataków było zabronione.

W trakcie ataku/leczenia ataku kontynuowano podawanie lanadelumabu i wykonywanie czynności opisanych protokołem.

Leczenie zabronione:

Rutynowe leczenie zapobiegawcze i profilaktyka krótkoterminowa stosowana inaczej niż opisano powyżej, inhibitory konwertazy angiotensyny, egzogenne estrogeny, androgeny, jakiegokolwiek leki/technologie oceniane w badaniach klinicznych.

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjenci, którzy ukończyli leczenie w ramach badania <i>HELP</i> ▪ udokumentowane rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (typ I lub II) tj. spełnienie wszystkich kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> – udokumentowane wywiadem objawy odpowiadające obrazowi klinicznemu <i>HAE</i> (ataki opuchlizny skóry lub śluzówki o charakterze nie uczuleniowym, bez towarzyszącej pokrzywki) – wyniki badań laboratoryjnych potwierdzające <i>HAE</i> typu I lub II: funkcjonalne stężenie C1-INH $< 40\%$ normy; pacjenci z stężeniem 40-50% normy mogli być włączeni pod warunkiem jednoczesnego wykazania spadku stężenia C4 poniżej normy – spełnienie przynajmniej jednego z wymienionych: wiek w momencie wystąpienia pierwszego ataku <i>HAE</i> ≤ 30 lat, wywiad rodzinny odpowiadający występowaniu <i>HAE</i> typu I lub II, stężenie C1q w granicach normy
---------------------------	---

TAKHZYRO
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

HELP OLE (publikacja główna: *Riedl 2017*, abstrakty doniesień konferencyjnych: *Riedl 2018*, *Riedl 2019*, *Riedl 2019a*, *Riedl 2020*, *Johnston 2019*, *Banerji 2020*, *Busse 2019*, *Busse 2020*, *Paes 2020*, *Tachdijan 2018*, *Jacobs 2019*, *Lumry 2018*, *Lumry 2019*); NCT02741596

- stwierdzenie ≥ 1 ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w ciągu 12 tygodni
- ≥ 12 lat w momencie kwalifikacji
- dowolna płeć
- wymagano by pacjenci oraz/lub ich opiekunowie byli zdolni do przeczytania, zrozumienia i podpisania świadomej zgody
- pacjenci w wieku rozrodczym, aktywni seksualnie muszą stosować antykoncepcję w czasie trwania badania

Kryteria wykluczenia

- towarzysząca diagnoza innego typu obrzęku naczynioruchowego, takiego jak nabyty obrzęk naczynioruchowy, dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z prawidłowym stężeniem inhibitora C1 (typ III), idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy lub nawracający obrzęk naczynioruchowy z pokrzywką
- jakakolwiek nieprawidłowość w badaniu czynności wątroby
- schorzenia pacjenta, które w opinii badaczy lub sponsora badania wskazywałyby na narażenie bezpieczeństwa chorego lub wpływ na compliance, co wyklucza pomyślny udział w badaniu lub powodowałoby trudności w interpretowaniu wyników
- otrzymywanie inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę lub leków zawierających estrogeny (terapię nowo rozpoczętą lub modyfikacją leczenia) w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem
- chorzy niewyrażający zgody na zaprzestanie rutynowego leczenia zapobiegawczego (inhibitor C1, androgenów, antyfibrynolityki) w ciągu 3 tygodni po rozpoczęciu leczenia lanadelumabem
- otrzymywanie leku ocenianego w badaniach klinicznych (z wyjątkiem lanadelumabu lub innych leków stosowanych w terapii HAE) lub stosowanie technologii ocenianych w ramach badania klinicznego w ciągu 4 tygodni przed skryningiem
- wykluczenie z badania *HELP* z dowolnej przyczyny;
- w przypadku pacjentów, którzy ukończyli badanie *HELP* jakiegokolwiek kwestie bezpieczeństwa wykluczające z udziału w badaniu *HELP OLE*;
- ciąża lub karmienie piersią.

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana [lata]	Typ choroby, n (%)		Liczba ataków choroby przed skryningiem*, mediana (IQR); średnia (SD)	Rutynowe leczenie zapobiegawcze 3 mies. przed skryningiem, n (%)	Leczenie otrzymywane w badaniu <i>HELP</i>	
		I	II			PBO	brak
LANA 300 mg e2w, N=212	42,81	89,2% (189*) 1	10,8% * (23) 1	2,0 (bd.); 3,05 (2,66) ¹	wyłącznie C1-INH: 50% (106*) ¹	33 (15,6*) ²	103 (48,6*) ³

¹ dane zamieszczone w abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Riedl 2018*;

² dane zamieszczone w abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Tachdijan 2018*;

³ dane zamieszczone w abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Riedl 2019*;

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki

Analiza skuteczności; LANA 300 mg e2w:

Średnia częstość ataków

	N	średnia częstość ataków/mies. (SD) mediana częstości ataków/mies. (zakres)		średnia zmiana (SD); mediana zmiany (zakres)
		w wywiadzie	po leczeniu LANA	
Ogółem	212	3,05 (2,66); 2,0 (bd.)	0,30 (0,628); 0,0 (bd.)	85,3% (68,4); 100% (bd.)
Pacjenci stosujący	106	bd.;	bd.;	74,8% (bd.)

TAKHZYRO
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

HELP OLE (publikacja główna: Riedl 2017, abstrakty doniesień konferencyjnych: Riedl 2018, Riedl 2019, Riedl 2019a, Riedl 2020, Johnston 2019, Banerji 2020, Busse 2019, Busse 2020, Paes 2020, Tachdijan 2018, Jacobs 2019, Lumry 2018, Lumry 2019); NCT02741596

rutynowe leczenie zapobiegawcze		2,0 (0,0-15,4)	0,1 (0,0-4,1)	97,4% (bd.)
Pacjenci niestosujący rutynowego leczenia zapobiegawczego	87	bd.; 1,8 (0,0-27,6)	bd.; 0,0 (0,0-4,9)	90,2% (bd.) 100,0% (bd.)
pacjenci z grupy LANA 150 mg e4w brakiem odpowiedzi w badaniu HELP	3	okres wprowadzający do badania HELP: 1,93; bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ okres leczenia w badaniu HELP: 1,53; bd. ▪ okres leczenia w badaniu HELP OLE: 0,75; bd. ▪ okres stabilizacji w badaniu HELP OLE: 0,74; bd. 	bd.
		okres wprowadzający do badania HELP: 1,00; bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ okres leczenia w badaniu HELP: 0,92; bd. ▪ okres leczenia w badaniu HELP OLE: 0,63; bd. ▪ okres stabilizacji w badaniu HELP OLE: 0,82; bd. 	bd.
		okres wprowadzający do badania HELP: 1,00; bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ okres leczenia w badaniu HELP: 1,82; bd. ▪ okres leczenia w badaniu HELP OLE: 0,92; bd. ▪ okres stabilizacji w badaniu HELP OLE: 0,19; bd. 	bd.
pacjenci z grupy PBO w badaniu HELP	33	okres wprowadzający do badania HELP: 3,81 (3,0); 2,90 (1,0-14,0)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ okres leczenia w badaniu HELP: 2,39 (1,94); 1,82 (0,0-8,3) ▪ okres leczenia w badaniu HELP OLE: 0,39 (0,90); 0,10 (0,0-4,9) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ okres leczenia w badaniu HELP vs okres leczenia w badaniu HELP OLE: -2,00 (1,96); -1,38 (-8,3 do 0,1) ▪ zmiana procentowa okres leczenia w badaniu HELP vs okres leczenia w badaniu HELP OLE: -81,9% (26,18); -98,5% (-100,0 do -3,6)
pacjenci, którym lanadelumab podawany był przez personel próby lub był administrowany samodzielnie	<ul style="list-style-type: none"> • podanie przez personel badawczy: 61¹ • samodzielne wstrzyknięcie: 97¹ 	bd.	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ podanie przez personel badawczy: -2,1 (SD: 1,98); bd. ▪ samodzielne wstrzyknięcie: -3,3 (SD: 2,58); bd.

1 spośród 209 pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku $\geq 80\%$ dawek było podawanych przez personel badawczy u 61 pacjentów w porównaniu do 97 pacjentów, którzy wykonywali wstrzyknięcie samodzielnie

LANA 300 mg e2w; mediana [dni]; średnia (SD) [dni]:

TAKHZYRO
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

HELP OLE (publikacja główna: *Riedl 2017*, abstrakty doniesień konferencyjnych: *Riedl 2018*, *Riedl 2019*, *Riedl 2019a*, *Riedl 2020*, *Johnston 2019*, *Banerji 2020*, *Busse 2019*, *Busse 2020*, *Paes 2020*, *Tachdijan 2018*, *Jacobs 2019*, *Lumry 2018*, *Lumry 2019*); NCT02741596

liczba dni bez ataków HAE: 100%; 97,4% (6,08)

czas trwania okresu bez ataków HAE: 100,5; 125,7 (81,5)

Analiza skuteczności w najdłuższym okresie *interim* (do 31 sierpnia 2018)

Średnia liczba ataków (doniesienie *Riedl 2019a*):

Oceniany parametr	Grupa <i>rollover</i> (N = 109)	Grupa <i>non-rollover</i> (N = 103)
Średnia (SD) liczba ataków HAE ogółem		
Wyjściowo [^]	3,52 (2,48)	2,55 (2,75)
W okresie leczenia ^{^^}	0,29 (0,58)	0,23 (0,55)
Zmiana od wartości wyjściowej	-3,24 (2,41) -91,6% (13,8)	-2,32 (2,65) -82,0% (96,8)
Zmniejszenie częstości ataków HAE o \geq 70%	99 (93,4%)	91 (88,3%)
Średnia (SD) liczba ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego		
Wyjściowo [^]	3,04 (2,71)	bd.
W okresie leczenia ^{^^}	0,22 (0,42)	0,21 (0,54)
Zmiana od wartości wyjściowej	-2,83 (2,62) -92,6% (11,8)	bd.
Średnia (SD) liczba umiarkowanych/ciężkich ataków HAE		
Wyjściowo [^]	2,36 (2,14)	1,68 (2,43)
W okresie leczenia ^{^^}	0,22 (0,48)	0,20 (0,54)
Zmiana od wartości wyjściowej	-2,13 (2,05) -90,5% (17,7)	-1,47 (2,35) -76,5% (105,3)

[^] dla pacjentów z grupy *rollover*, wynik wyjściowy pochodził z pomiaru w fazie wstępnej badania *HELP*; dla chorych z grupy *non-rollover* wynik wyjściowy został wyznaczony w oparciu o zgłaszaną przez pacjentów liczbę ataków;

^{^^} okres leczenia dla pacjentów z grupy *rollover* zaczynał się w momencie otrzymania 2 dawki leku (po wstępnym okresie obserwacji do pierwszego ataku po 1 dawce leku), w przypadku grupy *non-rollover* okres obserwacji prowadzony był od dnia 0 (podanie 1 dawki leku).

Średnia liczba ataków w wybranych podgrupach (doniesienia *Busse 2020*, *Banerji 2020* oraz *Paes 2020*):

Oceniany parametr	Grupa <i>rollover</i> (N = 109)	Grupa <i>non-rollover</i> (N = 103)
Podgrupa chorych w wieku 12 do < 18 lat		
Liczba pacjentów	8 (7,3%*)	13 (12,6%*)
Wyjściowa miesięczna częstość ataków HAE (SD)	1,65 (1,158)	1,54 (0,971)
Miesięczna częstość ataków HAE (SD)	0,24 (0,346)	0,06 (0,115)

HELP OLE (publikacja główna: *Riedl 2017*, abstrakty doniesień konferencyjnych: *Riedl 2018, Riedl 2019, Riedl 2019a, Riedl 2020, Johnston 2019, Banerji 2020, Busse 2019, Busse 2020, Paes 2020, Tachdijan 2018, Jacobs 2019, Lumry 2018, Lumry 2019*); NCT02741596

w trakcie leczenia -88,9% (11,27) -96,7% (6,37)

Podgrupy wyróżnione na podstawie wyjściowej miesięcznej częstości ataków, mediana % zmniejszenia częstości ataków od wartości wyjściowej (zakres)

<1, n = 25 (11,8%), 0 vs 25 -92,2% (-100,0%; 852,8%)

1 do <2, n = 74 (34,9%), 35 vs 39 -100,0% (-100,0%; -32,4%)

2 do <3, n = 30 (14,2%), 19 vs 11 -98,1% (-100,0%; -21,7%)

≥ 3, n = 83 (39,2%), 55 vs 28 -96,5% (-100,0%; -32,4%)

Podgrupy wyróżnione względem wcześniejszego stosowania rutynowego leczenia zapobiegawczego, średnia liczba ataków (SD)

Chorzy otrzymujących w rutynowym leczeniu zapobiegawczym C1-INH N = 106/212 (50,0%, 53 vs 53)
W wywiadzie: 2,9 (2,8)
Podczas terapii lanadelumabem: 0,3 (0,6); średnie zmniejszenie o 77,1% (mediana zmniejszenia: 97,0%)

Chorzy nie otrzymujący rutynowego leczenia zapobiegawczego N = 87/212 (41,0%, 47 vs 40)
W wywiadzie: 3,0 (3,8)
Podczas terapii lanadelumabem: 0,2 (0,6); średnie zmniejszenie o 91,4% (mediana zmniejszenia: 98,8%)

Chorzy pozostający wolni od ataków HAE (doniesienia *Riedl 2019a, Riedl 2020*)

Oceniany parametr	Grupa rollover (N = 109)	Grupa non-rollover (N = 103)
Pacjenci pozostający bez ataków choroby	39 (36,8%)	45 (43,7%)
Pacjenci pozostający bez ataków choroby > 12 miesięcy	55* (50,9%)	67* (65,0%)
Pacjenci pozostający bez ataków choroby ≥ 6 miesięcy	83* (76,4%)	82* (79,6%)
Średnia liczba dni z atakami HAE w miesiącu	27,3	
Średnia liczba dni bez ataków HAE	291,3	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ocena jakości życia (skala AE-QoL, doniesienie *Lumry 2019*)

Oceniany parametr	Grupa rollover (N = 109)		Grupa non-rollover (N = 103)	
	Średni wynik wyjściowy (SD)	Zmiana wyniku (SD) w 518 dniu badania	Średni wynik wyjściowy (SD)	Zmiana wyniku (SD) w 518 dniu badania
Wynik ogólny	31 (23)	-9 (17)	39 (20)	-23 (18)
Ocena funkcjonowania	23 (27)	-10 (23)	37 (27)	-27 (25)
Ocena zmęczenia/nastroju	33 (27)	-7 (21)	37 (23)	-17 (20)

TAKHZYRO
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

HELP OLE (publikacja główna: *Riedl 2017*, abstrakty doniesień konferencyjnych: *Riedl 2018, Riedl 2019, Riedl 2019a, Riedl 2020, Johnston 2019, Banerji 2020, Busse 2019, Busse 2020, Paes 2020, Tachdijan 2018, Jacobs 2019, Lumry 2018, Lumry 2019*); NCT02741596

Ocena strachu/wstydu	36 (27)	-11 (20)	46 (23)	-27 (23)
Ocena odżywienia	25 (28)	-7 (27)	30 (27)	-17 (23)

Analiza bezpieczeństwa

W doniesieniu konferencyjnym *Busse 2019* odnaleziono informacje na temat oceny bezpieczeństwa w fazie wydłużonej próby *HELP*, w której bez zaślepienia pacjenci otrzymywali LANA 300 mg e2w. Podczas jej trwania u 9 pacjentów (spośród 21 [9,9%] chorych w wieku od 12 do < 18 lat) odnotowano 65 TEAEs związanych z leczeniem lanadelumabem, niebędących sklasyfikowanymi jako ciężkie (*Busse 2019*).

Odsetki dawek powodujących reakcje w miejscu iniekcji po podaniu przez personel próby lub samodzielnie w domu lub w klinice wyniosły odpowiednio 19,4%, 21,5% i 16,9%. W dniu 266, 70,9% chorych, którym lek podawał personel badania preferowało podanie podskórnego leku w porównaniu do 7,3%, którzy lek administrowali samodzielnie w domu. W tym samym punkcie czasowym w wymienionych grupach odpowiednio 59,3% i 52,5% raportowało, że podanie podskórnego leku jest łatwiejsze i wygodniejsze (*Lumry 2018*).

Analiza bezpieczeństwa w najdłuższym okresie *interim* (do 31 sierpnia 2018)

Zdarzenia niepożądane	Grupa <i>rollover</i> (N = 109) n/N (%)	Grupa <i>non-rollover</i> (N = 103) n/N (%)
TEAEs	104/109 (95,4%)	98/103 (95,1%)
TEAEs uznane za związane z leczeniem [^]	46/109 (42,2%)	60/103 (58,3%)
ból w miejscu iniekcji	37/109 (33,9%)	44/103 (42,7%)
rumień w miejscu iniekcji	13/109 (11,9%)	16/103 (15,5%)
wybroczyny w miejscu iniekcji	5/109 (4,6%)	10/103 (9,7%)
SAEs ^{^^}	10/109 (9,2%)	6/103 (5,8%)
TEAEs specjalnego zainteresowania:	4/109 (3,7%)	4/103 (3,9%)
reakcje w miejscu iniekcji specjalnego zainteresowania ^{**}	2/109 (1,8%)	1/103 (1,0%)
nadwrażliwość	0/109 (0,0%)	4/103 (3,9%)
krwotok z pochwy ^{***}	2/109 (1,8%)	0/103 (0,0%)
Przeciwciała przeciwko stosowanemu lekowi:	13/109 (11,9%)	8/103 (7,8%)
neutralizujące przeciwciała	3/109 (2,8%)	3/103 (2,9%)

[^] przedstawiono zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem występujące u $\geq 5\%$ chorych z danej grupy

^{^^} nie odnotowano ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych uznanych za związane ze stosowanym leczeniem;

^{**} zdarzenia te obejmowały rumień w miejscu iniekcji, stan zapalny, pokrzywkę;

^{***} zdarzenie uznane za niezwiązane z leczeniem lanadelumabem.

Uwagi

- w momencie tworzenia niniejszego raportu dostępny był jedynie protokół badania *HELP OLE*, dlatego szczegółowy opis

TAKHZYRO
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

HELP OLE (publikacja główna: *Riedl 2017*, abstrakty doniesień konferencyjnych: *Riedl 2018, Riedl 2019, Riedl 2019a, Riedl 2020, Johnston 2019, Banerji 2020, Busse 2019, Busse 2020, Paes 2020, Tachdijan 2018, Jacobs 2019, Lumry 2018, Lumry 2019*); NCT02741596

badania nie był możliwy.

Tabela 92. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania DX-2930-02.

DX-2930-02 (publikacja główna: *Banerji 2017*); NCT02093923

Metodyka	
Rodzaj badania	Prospektywne badanie fazy Ib z randomizacją, metodą wielokrotnej dawki rosnącej (z ang. <i>Multiple Ascending Dose</i>)
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie
Skala Jadad	5 (R3, B2, W0) Klasyfikacja AOTMIT IIA
Liczba ośrodków	14 (USA, Włochy, Jordania) Sponsor Dyax
Okres obserwacji	Okres obserwacji: 120 dni (17 tygodni); Okres leczenia: 14 dni (2 dawki leku lub placebo); Badanie było poprzedzone skryningiem (do 28 dni przed włączeniem pierwszego chorego)
Oszacowanie wielkości próby	Zakładano, że każda kohorta będzie obejmowała 6 pacjentów (4 otrzymujących leczenie aktywne oraz 2 z grupy placebo), jednak z uwagi na elastyczny schemat dawkowania zastosowany w próbie możliwe było włączenie do 18 dodatkowych pacjentów (12 otrzymujących leczenie aktywne oraz 6 z grupy placebo), celem uzyskania 36 osób leczonych w próbie
Analiza statystyczna	<u>Analiza skuteczności</u> – predefiniowaną analizę skuteczności dla pierwszorzędownego punktu końcowego (liczba ataków HAE na tydzień w okresie od 8 dnia do 50 dnia) wykonano w populacji chorych z grup dwóch najwyższych dawek lanadelumabu (300 i 400 mg) oraz wśród pacjentów z grupy placebo, którzy mieli ≥ 2 ataki HAE w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania; dodatkowo dla dawki 400 mg przeprowadzono analizę z wykluczeniem dwóch pacjentów <u>Analiza bezpieczeństwa</u> – przeprowadzona wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leczenia
Punkty końcowe	<u>Analiza skuteczności</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ liczba ataków HAE na tydzień w okresie od 8 dnia do 50 dnia ▪ średnia częstość ataków HAE ▪ liczba chorych bez ataków HAE ▪ liczba ataków HAE obejmujących poszczególne obszary ciała (jama brzuszna, krtań, obrzęk obwodowy) ▪ liczba ataków o różnym nasileniu (łagodnym, umiarkowanym, ciężkim, ostre wymagające leczenia) <u>Analiza bezpieczeństwa</u>

Interwencja i komparatory

Interwencja

Lanadelumab – s.c., 100 mg/ml w dawkach:

- 30 mg,
- 100 mg,
- 300 mg,
- 400 mg.

W niniejszej analizie uwzględniono wyniki wyłącznie dla grupy chorych otrzymujących lanadelumab w dawce 300 mg co 2

TAKHZYRO
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

DX-2930-02 (publikacja główna: Banerji 2017); NCT02093923

tyg. (LANA 300 mg e2w), ponieważ jest to dawkowanie zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Komparator

Placebo – nieaktywne składniki badanego leku (roztwór o pH 6,0 zawierający 30 mM dwuwodnego fosforanu disodu, 8,6 mM kwasu cytrynowego, 50mM histydyny, 90mM chlorku sodu, 0,01% polisorbatu 80) w objętości dopasowanej do objętości LANA dla danej kohorty badanych.

Oceniany lek lub placebo podawano we wstrzyknięciu podskórnym w kończynę górną. Każdy pacjent otrzymywał wstrzyknięcie w dniu 1; kolejną dawkę podawano w dniu 15; po każdym podaniu pacjent był obserwowany przez personel badawczy przez 4 godziny.

Leczenie dozwolone: leczenie schorzeń współistniejących z wyjątkiem z zastosowaniem leków określonych jako zabronione; leczenie AEs występujących w trakcie badania; interwencje medyczne uznane za konieczne przez badaczy.

Leczenie ostrych ataków choroby: leczenie ostrych ataków HAE mogło być prowadzone, z wyjątkiem z zastosowaniem leków określonych jako zabronione.

Leczenie niedozwolone: rutynowe leczenie zapobiegawcze HAE (stosowanie C1-INH w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego, atenuowane androgeny, leki antyfibrynolityczne); inhibitory konwertazy angiotensyny, leki zawierające estrogen o wchłanianiu ogólnoustrojowym (tj. antykoncepcja doustna, hormonalna terapia zastępcza), androgeny (np. stanozolol, danazol, oxandrolon, metyltestosteron lub testosteron); jakiegokolwiek leki lub technologie medyczne oceniane w badaniach klinicznych.

W badaniu nie zastosowano ograniczeń żywieniowych, dotyczących przyjmowanych płynów lub aktywności fizycznej.

Populacja**Kryteria włączenia**

- wiek ≥ 18 lat
- udokumentowana diagnoza dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II z niedoborem C1-INH, tj. spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:
 - udokumentowane wywiadem objawy odpowiadające obrazowi klinicznemu HAE spowodowanemu niedoborem C1-INH
 - przeciwciała przeciwko C1-INH lub funkcjonalne stężenie C1-INH $< 40\%$ normy; pacjenci ze stężeniem 40-50% normy mogli być włączeni pod warunkiem jednoczesnego wykazania spadku stężenia C4 poniżej normy i wywiadzie rodzinnym odpowiadającym występowaniu HAE typu I lub II
 - wiek w momencie wystąpienia pierwszego ataku HAE ≤ 30 lat lub wywiad rodzinny odpowiadający występowaniu HAE typu I lub II
- stwierdzenie ≥ 2 ataków HAE w ostatnim roku, z ≥ 1 atakiem HAE w ciągu ostatnich 6 miesięcy
- wymagano by pacjenci byli zdolni do przeczytania, zrozumienia i podpisania świadomej zgody
- kobiety zdolne do rozrodu muszą wyrazić zgodę na abstynencję lub stosować dwie akceptowalne metody antykoncepcji począwszy od skryningu do 30 dni po zakończeniu badania (prezerwatywy z lub bez środka plemnikobójczego, doustne środki antykoncepcyjne zawierające progesteron hamujące owulację, wkładki domaciczne lub wewnątrzmaciczny system hormonalny); kobieta, której partner poddał się zabiegowi wazektomii musi wyrazić zgodę na stosowanie jednej dodatkowej formy antykoncepcji zaakceptowanej medycznie; kobiety musiały wyrazić zgodę na kontynuowanie powyższych metod antykoncepcji przez 30 dni po ostatniej wizycie lekarskiej w czasie badania
- mężczyźni, również poddani sterylizacji chirurgicznej (wazektomia), których partnerki są zdolne do rozrodu muszą wyrazić zgodę na abstynencję lub stosować medycznie zaakceptowaną metodę antykoncepcji, począwszy od skryningu do 60 dni po ostatniej wizycie lekarskiej w czasie badania

Kryteria wykluczenia

- towarzysząca diagnoza obrzęku naczynioruchowego innego typu, takiego jak nabyty obrzęk naczynioruchowy, dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z prawidłowym stężeniem inhibitora C1 (typ III), idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy lub nawracający obrzęk naczynioruchowy z pokrzywką
- zdiagnozowane zakażenie HIV
- aktywne choroby wątroby (ostre lub przewlekłe zakażenie HBV lub HCV, alkoholowa lub niealkoholowa)

TAKHZYRO
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

DX-2930-02 (publikacja główna: *Banerji 2017*); NCT02093923

łowa stłuszczeniowa choroba wątroby)

- którakolwiek z nieprawidłowości w badaniu czynności wątroby: ALT >3 × GGN lub AST >3 × GGN, bilirubina całkowita >1,5 × GGN (chyba, że podwyższona bilirubina jest rezultatem zespołu Gilberta)
- uzależnienie w wywiadzie
- schorzenia pacjenta, które w opinii badacza lub sponsora badania wskazywałyby na narażenie bezpieczeństwa chorego lub wpływ na *compliance*, co wyklucza pomyślny udział w badaniu lub powodowałyby trudności w interpretowaniu wyników
- otrzymywanie rutynowego leczenia zapobiegawczego (C1-INH, atenuowane androgeny, leki antyfibrynolityczne) w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu
- stosowanie preparatów C1-INH w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego i/lub w ramach leczenia na żądanie, przekraczające łączny okres stosowania 30 dni w ciągu ostatnich 90 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu; jakiegokolwiek podanie C1-INH w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu
- udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu
- ekspozycja na przeciwciała monoklonalne lub białko rekombinowane z domeną Fc w ciągu ostatnich 5 lat
- otrzymywanie inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę lub leków zawierających estrogeny wchłanianych ogólnoustrojowo (np. doustne środki antykoncepcyjne lub hormonalna terapia zastępcza) w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu
- otrzymywanie androgenów (np. stanozolol, danazol, oxandrolon, metyltestosteron lub testosteron) w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu
- pacjenci z założonym cewnikiem wewnętrznym
- ciąża lub karmienie piersią

Charakterystyka populacji	Wiek, średnia (SD); zakres [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Rasa biała ¹ , n (%)	Liczba ataków w ostatnich 12 miesiącach; średnia (SD); zakres	Liczba ataków w ostatnich 3 miesiącach; średnia (SD); zakres	Ataki obejmujące krtań w wywiadzie, n (%)
Lanadelumab, N=5	33,2 (10,0); 22-46	4 (80%)	5* (100%)	14,8 (12,4); 6-36	3,6 (3,1); 1-9	2 (40%)
PBO, N=11	41,2 (13,7); 18-71	6 (46%)	11* (100%)	22,7 (35,9); 3-140	6,3 (8,9); 0-35	6 (46%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 jeden pacjent został zidentyfikowany jako osoba pochodzenia hiszpańskiego lub latynoskiego.

Wyjściowe różnice między grupami Nie przedstawiono oceny.

Przeptyw chorych	Skryning	Randomizacja	Przerwanie badania	Włączenie do pierwotnej analizy	Włączenie do analizy bezpieczeństwa
Lanadelumab, n (%)*	bd.	5	bd.	4 (80%*)	5 (100%*)
PBO, n (%)*		11	bd.	11 (100%*)	11 (100%*)
Ogółem, n (%)* ¹		37	bd.	15 (40,5%)	37 (100%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 w przeliczeniu na wszystkich chorych poddanych randomizacji; w analizie pierwotnej uwzględniono pacjentów z grup LANA w dawce 300 i 400 mg.

Wyniki

Analiza skuteczności, lanadelumab [N = 4] vs PBO [N = 11]

- **średnia częstość ataków [liczba ataków/tydzień]:**
 - częstość wyjściowa¹: 0,33 vs 0,39

TAKHZYRO
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

DX-2930-02 (publikacja główna: *Banerji 2017*); NCT02093923

- częstość w okresie od 8-50 dnia: 0 vs 0,37;
- średnia procentowa zmiana: 100%, $p < 0,001$
- **liczba pacjentów bez ataków HAE, n (%):** 0 vs 3 (27%)
- **liczba ataków HAE obejmujących poszczególne obszary ciała²:**
 - ataki o charakterze obrzęku jamy brzusznej: 0 vs 13
 - ataki o charakterze obrzęku krtani: 0 vs 1
 - ataki o charakterze obrzęku obwodowego: 0 vs 10
- **liczba ataków HAE wg kategorii nasilenia²:**
 - ataki o nasileniu łagodnym³: 0 vs 8
 - ataki o nasileniu umiarkowanym³: 0 vs 6
 - ataki o nasileniu ciężkim³: 0 vs 10
 - ostre ataki wymagające leczenia: 0 vs 22

1 w okresie 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki

2 z uwzględnieniem ataków HAE występujących u pacjentów, którzy otrzymali wyłącznie jedną dawkę przypisanego leczenia;

3 nasilenie łagodne – objawy ataku HAE są zauważalne, ale nie wpływają na codzienną aktywność pacjenta; nasilenie umiarkowane – objawy ataku HAE zaburzają codzienną aktywność pacjenta; nasilenie ciężkie (*severe*) – objawy ataku HAE uniemożliwiają pacjentowi podjęcie codziennej aktywności

Analiza bezpieczeństwa

TEAEs	Lanadelumab, N=5, n (%)	PBO, N=13, n (%)
jakiegokolwiek AEs w trakcie leczenia	2 (40%)	10 (77%)
ataki HAE	1 (20%)	9 (69%)
ból w miejscu wstrzyknięcia	0 (0%)	3 (23%)
ból głowy	1 (20%)	3 (23%)
TRAEs	19 (70,4)	14 (34,1)
jakiegokolwiek TRAEs	0 (0%)	5 (38%)
ból w miejscu wstrzyknięcia	0 (0%)	3 (23%)
ból głowy	0 (0%)	2 (15%)
zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia	0 (0%)	2 (15%)
jakiegokolwiek SAEs	0 (0%)	1 (%)

W grupach LANA 300 mg e2w i PBO nie odnotowano żadnego poważnego (*severe*) zdarzenia niepożądanego, zgonu oraz przerwania udziału w badaniu wynikającego z występujących AEs, jak również przypadków wytworzenia przeciwciał przeciwko leczeniu. U jednego chorego z grupy PBO wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane (*serious*) – zapalenie płuc w 87 dniu badania.

Uwagi

- randomizacja przeprowadzona w stosunku 1:2 do grup otrzymujących lanadelumab lub placebo, przydział prowadzono w sposób sekwencyjny, bez zastosowania stratyfikacji z uwagi na częstość lub nasilenie ataków HAE w wywiadzie z wykorzystaniem systemu IWRS (z ang. *Interactive Web-based Randomization System*)
- podwójne zaślepienie – pacjenci z grup 30 i 100 mg LANA otrzymywali po jednym wstrzyknięciu leku lub jednym wstrzyknięciu placebo, natomiast chorzy z grup 300 i 400 mg LANA dwa wstrzyknięcia leku lub placebo w kończynej górnej – z uwagi na charakter próby (prowadzonej metodą wielokrotnej dawki rosnącej) nie powodowało to zniesienie zaślepienia; zaślepienie pacjentów, badaczy oraz personelu badawczego utrzymywano aż do momentu zakończenia leczenia zaplanowanego badaniem i zamknięcia bazy danych, natomiast zaślepienie sponsora próby utrzymywano przynajmniej do wizyty kontrolnej w 36 dniu dla ostatniego chorego włączonego do grupy najwyższego dawkowania lanadelumabu (czyli do czasu przeprowadzenia analizy *interim*); dopuszczano zniesienie zaślepienia przez sponsora badania

DX-2930-02 (publikacja główna: Banerji 2017); NCT02093923

z przyczyn bezpieczeństwa; w badaniu stosowano zaślepioną ocenę wyników bezpieczeństwa w okresie obserwacji (*blinded medical monitor*)

- każdy pacjent otrzymywał dwa wstrzyknięcia leku lub placebo, odpowiednio w dniu 1 i 15, a następnie był obserwowany przez kolejnych 15 tygodni (105 ± 3 dni). Wizyty kontrolne odbywały się w dniu 2, 4 i 8 po podaniu pierwszej dawki oraz w dniu 16, 18, 22, 29 ± 1 , 36 ± 1 , 50 ± 2 , 64 ± 2 , 92 ± 3 i 120 ± 3 . W protokole badania przewidziano dodatkowe wizyty w celu oceny ostrych ataków HAE (maksymalnie 4 na pacjenta, w nie więcej niż jedna mogła przypadać na okres 36 pierwszych dni od włączenia, chyba że przypadała ona na ten sam dzień co wizyta planowana). Łączny czas pacjenta w badaniu wynosił do 120 dni. Leczenie było przerywane w przypadku wystąpienia SAEs lub klinicznie istotnych AEs związanych z podaniem lanadelumabu, które w opinii badacza i osoby monitorującej badanie zagrażały pacjentowi
- w ocenie skuteczności nie stosowano imputacji brakujących danych

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	21
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	21
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	21
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	22
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądu bez metaanalizy.	28
Tabela 6. Charakterystyka badania wtórnego włączonego do oceny efektywności klinicznej lanadelumabu.....	29
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu; badanie <i>HELP</i>	36
Tabela 8. Przepływ chorych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu; badanie <i>HELP</i>	37
Tabela 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do oceny lanadelumabu (badanie <i>HELP</i>), przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i>	39
Tabela 10. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu; badanie <i>HELP</i>	41
Tabela 11. Wyjściowa charakterystyka demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu; badanie <i>HELP</i>	44
Tabela 12. Opis interwencji stosowanych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu; badanie <i>HELP</i>	45
Tabela 13. Liczba pacjentów z ≥ 2 atakami HAE/miesiąc; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie <i>HELP</i> (okres wprowadzający).....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 14. Liczba pacjentów z atakami HAE obejmującymi poszczególne obszary ciała; LANA 300 mg e2w, LANA 300 mg e4w oraz PBO; badanie <i>HELP</i> (4-tygodniowy okres wprowadzający).	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 15. Leczenie ratunkowe stosowane w czasie ataku HAE; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie <i>HELP</i> (4-tygodniowy okres wprowadzający).....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 16. Wiarygodność zewnętrzna – zgodność populacji włączonej do badania <i>HELP</i> z programem lekowym.	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 17. Średnia liczba ataków HAE; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie <i>HELP</i>	53
Tabela 18. Średnia liczba ataków HAE – analizy w podgrupach; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie <i>HELP</i>	55
Tabela 19. Średnia procentowa zmiana częstości ataków HAE – analizy w podgrupach; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie <i>HELP</i>	56

Tabela 20. Średnia liczba ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie <i>HELP</i>	57
Tabela 21. Średnia liczba ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie <i>HELP</i>	58
Tabela 22. Częstość ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w okresie od 0 do 69 dnia oraz 70 do 182 dnia; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie <i>HELP</i>	60
Tabela 23. Liczba pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie <i>HELP</i>	61
Tabela 24. Liczba pacjentów bez ataków HAE; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie <i>HELP</i>	63
Tabela 25. Średnia liczba dni bez ataków HAE; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie <i>HELP</i>	65
Tabela 26. Liczba pacjentów z atakami HAE obejmującymi poszczególne obszary ciała; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie <i>HELP</i>	66
Tabela 27. Liczba pacjentów z atakami HAE wg kategorii nasilenia; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie <i>HELP</i>	67
Tabela 28. Średnia liczba ataków HAE zagrażających życiu; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie <i>HELP</i>	70
Tabela 29. Leczenie ratunkowe stosowane w czasie ataku HAE; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie <i>HELP</i>	71
Tabela 30. Częstość leczenia na żądanie stosowanego w czasie ataku HAE w okresie od 0 do 182 dnia oraz od 70 do 182 dnia; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie <i>HELP</i>	72
Tabela 31. Leczenie wspomagające stosowane w czasie ataku HAE; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie <i>HELP</i>	73
Tabela 32. Średni czas trwania ataku HAE; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie <i>HELP</i>	74
Tabela 33. Liczba pacjentów z atakami HAE wg czasu trwania; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie <i>HELP</i>	75
Tabela 34. Rutynowe leczenie zapobiegawcze lanadelumabem w profilaktyce przedzabiegowej; STP vs brak STP; badanie <i>HELP</i> (<i>Staubach 2019</i>).	76
Tabela 35. Zmiana wyniku całkowitego kwestionariusza AE-QoL; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie <i>HELP</i>	77
Tabela 36. Ryzyko wystąpienia ograniczeń w aktywności, LANA vs PBO, badanie <i>HELP</i>	78
Tabela 37. Minimalna klinicznie istotna różnica kwestionariusza AE-QoL; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie <i>HELP</i>	80
Tabela 38. Ogólne kategorie TEAEs; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie <i>HELP</i>	81

Tabela 39. Poszczególne TEAEs występujące u $\geq 5\%$ pacjentów z łącznej grupy chorych leczonych LANA; LANA e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie <i>HELP</i>	82
Tabela 40. Poszczególne TEAEs związane z leczeniem, LANA, e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie <i>HELP</i>	83
Tabela 41. Odsetek chorych z istotnym klinicznie wysokim APTT; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie <i>HELP</i>	84
Tabela 42. Ocena immunogenności; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie <i>HELP</i>	85
Tabela 43. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu; badanie <i>HELP OLE</i>	88
Tabela 44. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu; badanie <i>HELP OLE</i>	89
Tabela 45. Wyjściowa charakterystyka demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu; badanie <i>HELP OLE</i>	91
Tabela 46. Opis interwencji stosowanych w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu; badanie <i>HELP OLE</i>	92
Tabela 47. Średnia liczba ataków HAE; badanie <i>HELP OLE</i>	93
Tabela 48. Wyniki oceny miesięcznej częstości występowania ataków HAE; badanie <i>HELP OLE</i> (doniesienie <i>Riedl 2019a</i>).....	96
Tabela 49. Wyniki oceny miesięcznej częstości występowania ataków HAE, analizy w podgrupach; badanie <i>HELP OLE</i> (doniesienia <i>Busse 2020, Banerji 2020</i> oraz <i>Paes 2020</i>).....	97
Tabela 50. Liczba dni bez ataków HAE; badanie <i>HELP OLE</i>	98
Tabela 51. Ocena chorych pozostających wolnych od ataków HAE; badanie <i>HELP OLE</i> (doniesienia <i>Riedl 2019a</i> oraz <i>Riedl 2020</i>).....	98
Tabela 52. Wyniki oceny jakości życia (AE-QoL); badanie <i>HELP OLE</i> (doniesienie <i>Lumry 2019</i>).....	100
Tabela 53. Rutynowe leczenie zapobiegawcze w profilaktyce przedzabiegowej; STP vs brak STP; badanie <i>HELP OLE</i> (<i>Staubach 2019</i>).....	101
Tabela 54. Wyniki oceny bezpieczeństwa; badanie <i>HELP OLE</i> (doniesienie <i>Johnston 2019</i>).....	102
Tabela 55. Charakterystyka metodyki badania <i>DX-2930-02</i>	105
Tabela 56. Przepływ chorych w badaniu <i>DX-2930-02</i>	105
Tabela 57. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>DX-2930-02</i> , przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i>	106
Tabela 58. Kryteria selekcji chorych w badaniu <i>DX-2930-02</i>	109
Tabela 59. Wyjściowa charakterystyka demograficzna chorych w badaniu <i>DX-2930-02</i>	110
Tabela 60. Opis interwencji stosowanych w badaniu <i>DX-2930-02</i>	112
Tabela 61. Średnia liczba ataków HAE; LANA 300 mg e2w vs PBO; badanie <i>DX-2930-02</i>	113

Tabela 62. Liczba pacjentów bez ataków HAE; LANA 300 mg e2w vs PBO; badanie <i>DX-2930-02</i>	114
Tabela 63. Liczba ataków HAE obejmujących poszczególne obszary ciała; LANA 300 mg e2w vs PBO; badanie <i>DX-2930-02</i>	115
Tabela 64. Liczba ataków HAE wg kategorii nasilenia; LANA 300 mg e2w vs PBO; badanie <i>DX-2930-02</i>	115
Tabela 65. AEs występujące w trakcie leczenia; LANA 300 mg e2w vs PBO; badanie <i>DX-2930-02</i>	117
Tabela 66. TEAEs; LANA 300 mg e2w vs PBO; badanie <i>DX-2930-02</i>	118
Tabela 67. SAEs; LANA 300 mg e2w vs PBO; badanie <i>DX-2930-02</i>	118
Tabela 68. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania lanadelumabu (<i>ChPL Takhzyro 2019</i>).	119
Tabela 69. Badania w toku oceniające Takhzyro® (lanadelumab).	123
Tabela 70. Liczba pacjentów z atakami HAE wg częstości ataku HAE/miesiąc; LANA 300 mg e2w, LANA 300 mg e4w oraz PBO; badanie <i>HELP</i> (okres wprowadzający).	140
Tabela 71. Liczba pacjentów z atakami HAE obejmującymi poszczególne obszary ciała; LANA 300 mg e2w, LANA 300 mg e4w oraz PBO; badanie <i>HELP</i> (okres wprowadzający).	141
Tabela 72. Średni czas trwania ataku HAE; LANA 300 mg e2w, LANA 300 mg e4w oraz PBO; badanie <i>HELP</i> (okres wprowadzający).	141
Tabela 73. Liczba pacjentów z atakami HAE wg czasu trwania; LANA 300 mg e2w, LANA 300 mg e4w oraz PBO; badanie <i>HELP</i> (okres wprowadzający).	142
Tabela 74. Średnia częstość ataków; LANA 300 mg e2w, PBO, LANA 300 mg e4w oraz PBO; badanie <i>HELP</i> (okres wprowadzający).	142
Tabela 75. Średnia częstość ataków – analiza w podgrupie ≥ 12 do < 18 lat; LANA 300 mg e2w, LANA 300 mg e4w oraz PBO; badanie <i>HELP</i> (okres wprowadzający).	143
Tabela 76. Leczenie ratunkowe stosowane w czasie ataku HAE; LANA 300 mg e2w, LANA 300 mg e4w oraz PBO; badanie <i>HELP</i> (okres wprowadzający).	143
Tabela 77. Leczenie wspomagające stosowane w czasie ataku HAE; LANA 300 mg e2w, LANA 300 mg e4w oraz PBO; badanie <i>HELP</i> (okres wprowadzający).	144
Tabela 78. Średnia liczba ataków HAE – analizy w podgrupach; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie <i>HELP</i>	145
Tabela 79. Średnia procentowa zmiana częstości ataków HAE – analizy w podgrupach; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie <i>HELP</i>	146
Tabela 80. Średnia liczba ataków HAE – analiza z uwzględnieniem regionu geograficznego; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie <i>HELP</i>	147
Tabela 81. Średnia liczba ataków HAE – analiza TPA; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie <i>HELP</i>	148
Tabela 82. Leczenie ratunkowe stosowane w czasie ataku HAE; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie <i>HELP</i>	149

Tabela 83. Liczba odnotowanych ataków w trakcie leczenia (0-182 dni); badanie <i>HELP</i>	150
Tabela 84. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.	151
Tabela 85. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	152
Tabela 86. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	152
Tabela 87. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>).....	154
Tabela 88. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>).....	156
Tabela 89. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).....	159
Tabela 90. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądu bez metaanalizy.	165
Tabela 91. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	172
Tabela 92. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	172
Tabela 93. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ...	172
Tabela 94. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>HELP</i>	173
Tabela 95. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>HELP OLE</i>	181
Tabela 96. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>DX-2930-02</i>	188

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	33
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT włączonym do oceny lanadelumabu; badanie <i>HELP</i>	40
Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>DX-2930-02</i>	107

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- APD Takhzyro 2020** ██████████ Takhzyro (lanadelumab) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Analiza problemu decyzyjnego, Kraków 2020
- Banerji 2017** Banerji A, Busse P, Shennak M, Lumry W, Davis-Lorton M, Wedner HJ, Jacobs J, Baker J, Bernstein JA, Lockey R, Li HH, Craig T, Cicardi M, Riedl M, Al-Ghazawi A, Soo C, Iarrobino R, Sexton DJ, TenHoor C, Kenniston JA, Faucette R, Still JG, Kushner H, Mensah R, Stevens C, Biedenkapp JC, Chyung Y, Adelman B. Inhibiting plasma kallikrein for hereditary angioedema prophylaxis. *N Engl J Med.* 2017;376(8):717-728
- Banerji 2018** 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 A4, Li HH, Craig T, Jacobs J, Johnston DT, Shapiro R, Yang WH, Lumry WR, Manning ME, Schwartz LB, Shennak M, Soteres D, Zaragoza-Urdaz RH, Gierer S, Smith AM, Tachdjian R, Wedner HJ, Hebert J, Rehman SM, Staubach P, Schranz J, Baptista J, Nothaft W, Maurer M; *HELP* Investigators. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;320(20):2108-2121.
- Banerji 2018a** Banerji A, Riedl M, Zurwa B, Lumry W, Lu P, Hao J, Maurer M, Li H. Lanadelumab 300 mg every 2 weeks effectively prevented hereditary angioedema attacks in *HELP* study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 12: S1-S17 (A152)
- Banerji 2019** Banerji A, Manning ME, Martines-Saguer I, Schwartz LB, Yang WH, Peng L, Hao J, Zuraw BL. 124. Subgroup Analyses From the Phase 2 *HELP* Study of Lanadelumab for the Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2019; AB42
- Banerji 2020** Banerji A, Riedl M, Tachdjian R, Nurse C, Paes K, Li H, Kiani-Alikhan S. Consistent Reduction in HAE Attack Rate with Lanadelumab Regardless Of Baseline Attack Frequency: Interim Findings From the Phase 3 *HELP* Study Open Label Extension (OLE). *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020;145(2):AB103. doi:10.1016/j.jaci.2019.12.622.
- Bernstein 2018** Bernstein JA, Banerji A, Schranz J, Nurse C, Riedl M, Lu P. Lanadelumab reduces high morbidity attacks in patients with hereditary angioedema (HAE): results from the phase 3 *HELP* study. *Allergy* 2018; 73(S105): 134-335 (0524)
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Busse 2019** Busse PJ, Tachdjian R, Martinez-Saguer I, Lu P, Nurse C, Aygoren-Pursun E. 129. Efficacy and safety of lanadelumab for prophylactic treatment in adolescents with hereditary angioedema (HAE). *J Allergy Clin Immunol* 2019; AB42
- Busse 2020** Busse P, Tachdjian R, Longhurst H, Lu P, Nurse C, Anderson J. Long-term Efficacy and Safety of Lanadelumab for Prophylactic Treatment in Adolescent Patients with Hereditary Angioedema (HAE). *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020;145(2):AB103. doi:10.1016/j.jaci.2019.12.623.
- ChPL Takhzyro 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/takhzyro-epar-product-information_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 03.03.2020 r.

- Chyung 2014** Chyung Y, Vince B, Iarrobino R, Sexton D, Kenniston J, Faucette R, Tenhoor C, Stolz LE, Stevens C, Biedenkapp J, Adelman B. A phase 1 study investigating DX-2930 in healthy subjects. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113(4):460-466.e2.
- Cicardi 2019** Cicardi M et. al. Lanadelumab Prophylaxis Reduces Breakthrough Hereditary Angioedema Attacks and the Need for Rescue Medication: Findings From the Phase 3 HELP Study. Presented at the 2019 European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Congress, 1–5 June 2019, Lisbon, Portugal
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- EMA 2020** What are the risks associated with Takhzyro?
Dostępne on-line pod adresem:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/takhzyro>
Data ostatniego dostępu: 03.03.2020 r.
- EPAR 2018** TAKHZYRO. Assessment report. EMA/794314/2018. 18 October 2018
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/takhzyro-epar-public-assessment-report_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 06.03.2019 r.
- EudraVigilance 2020** European database of suspected adverse drug reaction report.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/>
Data ostatniego dostępu: 03.03.2020 r.
- FDA 2020** Drug Trials Snapshots: TAKHZYRO
Dostępne on-line pod adresem:
<https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-takhzyro>

Takhzyro. Highlights of prescribing information.
Dostępne on-line pod adresem:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210868s000lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 03.03.2020 r.
- FDA 2020a** FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).
Dostępne on-line pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 03.03.2020 r.
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Hwang 2019** Hwang G, Johri A, Ng S, Craig T. A review of kallikrein inhibitor lanadelumab in hereditary angioedema. *Immunotherapy* 2019; 11(11):937-944
- Jacobs 2019** Jacobs JS, Bernstein J, Davis-Lorton M, Li HH, Soters DF, Nurse C, Paes K, Sexton DJ, Longhurts H. Increased Response to Higher Dose Lanadelumab in Hereditary Angioedema Patients: Exploratory Findings From the *HELP* and *HELP* OLE Studies. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143 (2): (114).
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
- Jain 2019** Jain G, Sussman G, Lumry WR, Lu P, Lewis H, Maurer M. Lanadelumab improves health-related quality of life in patients with hereditary angioedema (HAE): Findings from the

- HELP study. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019; 15
- Johnston 2018** Johnston DT, Anderseon JT, Schranz J, Nurse C, Cicardi M. Efficacy of lanadelumab in patients switching from long-term prophylaxis with C1-inhibitor (C1-INH): results from the phase 3 *HELP* Study. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(2): AB47(150)
- Johnston 2018a** Johnston D, Banerji A, Riedl M, Zuraw B, Lumry W, Bernstein J, Li H, Lu P, Gower R. Lanadelumab safety and immunogenicity: results from the phase 3 *HELP* study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 121: S36 (P166).
- Johnston 2019** Johnston D, Banerji A, Nurse C, Lu P, Aygören-Pürsün E, Kiani-Alikhan S, Soteris D, Lugar P, Zuraw B, Lockey R, Schwartz L. P158 LONG-TERM SAFETY OF LANADELUMAB IN HEREDITARY ANGIOEDEMA (HAE): INTERIM RESULTS FROM THE HELP OLE STUDY. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2019;123(5):S30. doi:10.1016/j.anai.2019.08.262.
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94.
- Lumry 2018** Lumry W, Busse P, Lu P, Jain G, Nurse C, Maurer M. Subcutaneous Self-Administration of Lanadelumab for Prophylactic Treatment in Patients with Hereditary Angioedema (HAE). *Ann Allergy Asthma Immunol* 121 (2018) S22-S62 (P352).
- Lumry 2019** Lumry W, Maurer M, Magerl M, Jain G, Devercelli G, Regnault A, Meunier J, Riedl M. P156 LONG-TERM LANADELUMAB TREATMENT IMPROVES HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE: HELP OPEN-LABEL EXTENSION STUDY INTERIM FINDINGS. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2019;123(5):S29. doi:10.1016/j.anai.2019.08.260.
- Maurer 2018** Maurer M, Gierer S, Hebert J, Hao J, Lu P, Banerji A. Lanadelumab is highly efficacious at steady-state in hereditary angioedema (HAE): Results of the phase 3 *HELP* study. *Allergy* 2018; 73(S105): 134-335 (0525).
- Maurer 2018a** Maurer M, Davis-Lorton M, Schranz J, Hao J, Busse PJ. High responder rates in lanadelumab-treated patients in the phase 3 *HELP* study. *Allergy* August 2018; 73(S105): 134-335 (0526)
- Maurer 2019** Maurer M et. al. Lanadelumab Demonstrates Rapid and Sustained Prevention of Hereditary Angioedema Attacks : Findings From the HELP Study. Presented at the 2019 European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Congress, 1–5 June 2019, Lisbon, Portugal, poster nr PD0369.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Nicola 2019** Nicola S, Rolla G, Brussino L. Breakthroughs in hereditary angioedema management: A systematic review of approved drugs and those under research. *Drugs Context* 2019; 8
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Nordenfelt 2017** Nordenfelt P, Nilsson M, Lindfors A, Wahlgren CF, Björkander J. Health-related quality of

- life in relation to disease activity in adults with hereditary angioedema in Sweden. *Allergy Asthma Proc.* 2017; 30;38(6):447-455
- Orphanet 2019** Orphanet Repost Series. Rare Diseases collection. List of rare diseases and synonyms: Listed in alphabetical order. January 2019.
Dostęp on-line pod adresem:
https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf
Data ostatniego dostępu: 13.05.2019r.
- Paes 2020** Paes K, Craig T, Bernstein J, Longhurst H, Aygoren-Pursun E, Nurse C, Zuraw B, Jacobs J. Efficacy of Lanadelumab in Hereditary Angioedema Patients With and Without Prior Long-Term Prophylaxis Use: Interim Results From the HELP Open-Label Extension Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020;145(2):AB102. doi:10.1016/j.jaci.2019.12.620.
- Porębski 2018** Porębski G, Gocki J, Juchacz A, Kucharczyk A, Matuszewski T, Olejniczak K, Sokołowska M, Stobiecki M, Trębas-Pietraś E, Obtulowicz K. Management of hereditary angioedema with C1 inhibitor-deficiency – consensus statement of the HAE Section of the Polish Society of Allergology. Part I: classification, pathophysiology, clinical symptoms, and diagnosis. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2018; 5(2): 98–108
- PRAC 2020** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/prac/prac-agendas-minutes-highlights#minutes-section>
Data ostatniego dostępu: 03.03.2020 r.
- Riedl 2017** Riedl MA, Bernstein JA, Craig T, Banerji A, Magerl M, Cicardi M, Longhurst HJ, Shennak MM, Yang WH, Schranz J, Baptista J, Busse PJ. An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema: design of the *HELP* study extension. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:36.
- Riedl 2018** Riedl M, Bernsterin J, Yang W, Longhurst H, Magerl M, Hebert J, Shennak M, Martinez-Saguer I. Lanadelumab reduces HAE attack rate: interim findings from the *HELP* Open-Label Extension Study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 121 (2018) S22-S62 (P168).
- Riedl 2019** Riedl MA, Anderson JT, Cicardi M, Li HH, Lockey RF, Longhurst H, Maurer M, Lu P, Hao J, Banerji A. Efficacy of Lanadelumab in Hereditary Angioedema Patients Switching From C1 Inhibitor Long-Term Prophylaxis: Interim Results From the *HELP* Open-Label Extension Study. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143 (2): AB3 (112).
- Riedl 2019a** Riedl M, Cicardi M, Hao J, Lu P, Li H, Manning M, Bernstein J, Busse P, Tachdjian R, Gower R, Wedner H. P159 LONG-TERM EFFICACY OF LANADELUMAB: INTERIM RESULTS FROM THE *HELP* OPEN-LABEL EXTENSION STUDY. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2019;123(5):S30-S31. doi:10.1016/j.ana.2019.08.263.
- Riedl 2020** Riedl M, Johnston D, Lumry W, Bernstein J, Nurse C, Lu P, Maurer M. Attack-Free Status of Patients With Hereditary Angioedema (HAE) During Extended Treatment With Lanadelumab in the *HELP* OLE Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020;145(2):AB104. doi:10.1016/j.jaci.2019.12.626.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>

- Staubach 2019** Staubach P et. al. Use of Short-term Prophylaxis During Treatment With Lanadelumab Does Not Impact the Risk of an Attack: Analysis of Data From the HELP Study and HELP OLE. Presented at the 2019 European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Congress, 1–5 June 2019, Lisbon, Portugal
- Syed 2019** Syed Y Y. Lanadelumab: A Review in Hereditary Angioedema. *Drugs* 2019; 79(16):1777-1784
- Tachdijan 2018** Tachdijan R, Anderson J, Busse P, Johnston D, Kiani S, Nurse C, Paes K. Lanadelumab efficacy after switching from placebo: results from the *HELP* and *HELP* Open-Label Extension studies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 121: S22-S62 (P171).
- URPL 2020** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty bezpieczeństwa.
Dostępne on-line pod adresem: <http://urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0>
Data ostatniego dostępu: 03.03.2020 r.
- Weller 2016** Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M1. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) – assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy*. 2016; 71(8):1203-9.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- WHO-UMC 2020** WHO Uppsala Monitoring Centre. *VigiAccess™*.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 03.03.2020 r.
- Zanichelli 2018** Zanichelli A, Hebert J, Soters D, Hao J, Lu P, Busse P. 1429. Efficacy of Lanadelumab in patients with HAE is independent of body mass index: Findings from the *HELP* study.