



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Takhzyro (lanadelumab)
we wskazaniu

wrodzony obrzęk naczynioruchowy
z niedoboru C1-inhibitora (ICD-10 D84.1)

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

nr OT.422.64.2020

Data ukończenia: 19.06.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Shire Pharmaceuticals Ireland Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Shire Pharmaceuticals Ireland Limited o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: STADA Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PLC	placebo
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2017 r poz. 1938)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
AE	Zdarzenie niepożądane (Adverse Events)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
p	wartość p – miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (p-value)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Spis treści

Wykaz skrótów	3
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	11
2.3. Oceniana technologia.....	11
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	12
3.1 Przegląd Agencji.....	12
3.1.1 Opis metodyki przeglądu.....	12
3.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu	13
3.1.3 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	14
3.1.4 Ocena jakości badań włączonych do przeglądu	16
3.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu	18
3.2.1 Skuteczność	18
3.2.2. Bezpieczeństwo	29
3.3 Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	31
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	33
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	34
6. Konkurencyjność cenowa	38
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	39
8. Piśmiennictwo	40

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 29.05.2020 r. znak PLD.4530.1015.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 2.06.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Takhzyro (lanadelumab), roztwór do wstrzykiwań, fiołka à 300 mg we wskazaniu wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1-inhibitora (ICD-10 D84.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Dodatkowo w zleceniu podano, że wiek pacjenta wynosi 19 lat, dotychczasowe leczenie: Berinert, Danazol, Exacyl, próbowano terapii Ruconestem oraz Firazyrem bez efektu; aktywność inhibitora C1 – 21%.

Dnia 8 czerwca 2020 r. roku wydano negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości 34/2020 a dnia 15 czerwca 2020 r. negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT 34/2020 dot. objęcia refundacją produktu leczniczego Takhzyro (lanadelumab) w ramach programu lekowego „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)”, tj. rekomendację o której mowa w art. 35 ust. 6 pkt 2 ustawy o refundacji, zatem zgodnie z art. 47f ust. 7 pkt 3 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej minister właściwy do spraw zdrowia odmawia wydania zgody, o której mowa w art. 47d tej ustawy.

Problem zdrowotny

Obrzęk naczynioruchowy (ang. angioedema, angioneurotic edema, AE) to obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej powstający w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, najczęściej dobrze odgraniczony, niesymetryczny, typowo zlokalizowany w obrębie powiek, czerwieni wargowej, okolic narządów płciowych i dystalnych części kończyn, a także błony śluzowej górnych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego.

Obraz kliniczny

Obrzęk naczynioruchowy może manifestować się w postaci różnych objawów. Typowo pierwsze ataki pojawiają się w dzieciństwie, pogarszając się w okresie dojrzewania. Uważa się, że pierwsze oznaki choroby odnotowuje się średnio około 11 roku życia, przy czym około 50% chorych doświadcza pierwszego ataku HAE przed 10 rż. Po pierwszym epizodzie choroby u większości pacjentów obserwuje się nawrót w ciągu < 12 miesięcy. Nieleczeni chorzy mogą doświadczać ataków z częstością średnio co 7- 14 dni, podczas gdy chorzy z prawidłowo kontrolowaną chorobą i wdrożonym rutynowym leczeniem zapobiegawczym nawracających ataków HAE mogą nie zgłaszać żadnych objawów przez wiele lat (Lumry 2013).

Najczęściej obserwuje się: obwodowy obrzęk skóry, obrzęk żołądkowo-jelitowy, obrzęk górnych dróg oddechowych

Odnotowuje się występowanie ciężkich bólów głowy wraz z zaburzeniami widzenia, równowagi i dezorientacją. Część chorych skarży się na bóle w klatce piersiowej, płytki oddech i znaczny ból podczas połykania pokarmów. Zaburzenia w drogach moczowych wynikają z trudności z oddawaniem moczu, bólem podczas mikcji oraz skurczem mięśniówki pęcherza moczowego (Nowicki 2018, Lumry 2013).

Epidemiologia

Wrodzony AE związany z niedoborem C1-inhibitora stanowi ~2% wszystkich przypadków AE i występuje z częstością 1/ 50 000-150 000. Rejestr europejski obejmuje obecnie ~2000 przypadków.; w Polsce zarejestrowano > 240 przypadków, ale uważa się, że choroba występuje częściej. Ta postać AE jest dziedziczona jako cecha autosomalna dominująca, typ I stanowi 80-85% przypadków, a typ II ~15%. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy z towarzyszącą mutacją czynnika XII (FXII-HAE) występuje bardzo rzadko.

Rokowanie

Rokowanie w ostrym obrzęku naczynioruchowym zależy od tego czy zajęte zostały drogi oddechowe. Wczesne rozpoznanie i szybkie leczenie zapewniają bezpieczeństwo oraz poprawę jakości życia (Nowicki 2018). Śmiertelność w przypadku niezdiagnozowanego HAE może sięgać 40% i zwykle jej pierwotną przyczyną jest niedrożność górnych dróg oddechowych (EPAR 2018, EPAR 2018a).

U pacjentów w każdym wieku uduszenie może nastąpić w ciągu 20 minut do 14 godzin od wystąpienia ataku HAE, bez względu na obecność objawów oddechowych w wywiadzie (EPAR 2018). Szacuje się, że u co najmniej 50% pacjentów z HAE dojdzie do przynajmniej jednego ataku choroby obejmującego krtań i zagrażającego życiu. Śmiertelność wynikająca z nielezonego ataku HAE obejmującego krtań wynosi około 30-40%, a ryzyko zgonu jest 3-krotnie wyższe wśród osób niezdiagnozowanych w porównaniu do zdiagnozowanych (EPAR 2018a).

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

Prof. dr hab. med. Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowa w dz. alergologii oceniła, że istotny klinicznie punkt końcowy to „[w]ystąpienie obrzęków o różnej lokalizacji, w tym obwodowego obrzęku skóry, obrzęku żołądkowo-jelitowy lub obrzęku górnych dróg oddechowych, w tym gardła i krtani”, a minimalna różnica odczuwalna przez chorego „zmniejszenie liczby ataków choroby ze szczególnym uwzględnieniem obrzęku gardła i krtani (bezpośrednie zagrożenie życia). Obrzęki gardła i krtani wiążą się z wysokim ryzykiem zgonu sięgającym w przypadku braku leczenia ok. 30%”.

Dr hab. n. med. Grzegorz Porębski podaje natomiast, że istotny klinicznie punkt końcowy to „[p]odstawowy – liczba ataków. Dodatkowe – liczba ataków wymagających leczenia doraźnego, liczba ciężkich ataków”. Minimalna różnica odczuwalna przez chorego to „uniknięcie każdego pojedynczego ataku, a szczególnie ciężkiego ataku (brzuch, gardło/krtani) dzięki leczeniu lanadelumabem stanowi w moim przekonaniu odczuwalną różnicę dla chorego, choć to subiektywne”.

Na podstawie powyższych informacji oraz opisu problemu zdrowotnego można stwierdzić, że HAE wiąże się z ryzykiem przedwczesnego zgonu, przewlekłym cierpieniem oraz obniżeniem jakości życia.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Poniżej przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego za AWA Takhzyro (lanadelumab) OT.4331.3.2020. Data ostatniego wyszukiwania wnioskodawcy 19.02.2020 r. Przegląd zweryfikowany przez analityków Agencji w marcu 2020 roku, oceniony jako prawidłowy.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania do analizy klinicznej zakwalifikowano 3 publikacje, spośród których wszystkie spełniały kryteria selekcji przyjęte w raporcie:

- *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*.

Badanie HELP

LANA 300 mg e2w vs PBO

W trakcie okresu leczenia (0-182 dni) 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 ataków HAE w trakcie leczenia lanadelumabem. Wartość częstości wskaźnika (*rate ratio*) wyniosła $RR=0,13$ (95% CI: 0,07; 0,24), $p < 0,001$. Oznacza to, że częstość występowania ataków HAE została zredukowana o 87%.

LANA 300 mg e4w vs PBO

Średnia częstość występowania ataków HAE/miesiąc w trakcie obserwacji (0-182 dni) 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 między 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 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 14 dni terapii i utrzymywała się ona w dalszym czasie leczenia na stałym poziomie.

Informacje dotyczące występowania średniej liczby ataków HAE w poszczególnych podgrupach umieszczone w AKL Wnioskodawcy.

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 400 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 podstawowego podawanego co 2 tygodnie do placebo oraz o 63% w porównaniu leku podawanego co 4 tygodnie do placebo.

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 statystycznie, **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%.

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 AW-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: **MD=-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.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania dla ocenianego produktu leczniczego została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. Na podstawie przedstawionych danych dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności CHMP (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use) uważa, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania jest pozytywna.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

W analizach ocenianych w ramach AWA Takhzyro (lanadelumab) OT.4331.3.2020 za komparator uznano „brak rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów HAE, co w badaniach klinicznych odpowiada placebo”. W obrocie dostępny jest nieobjęty refundacją produkt leczniczy Cinryze zawierający ludzki inhibitor C1-esterazy. Cinryze zarejestrowany przez EMA jest w następujących wskazaniach:

- Leczenie i zapobieganie przed zabiegiem napadom obrzęku naczynioruchowego u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i powyżej) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE, ang. *hereditary angioedema*).
- Rutynowe zapobieganie napadom obrzęku naczynioruchowego u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 6 lat i powyżej) z ciężkimi i nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE), którzy nie tolerują lub są niewystarczająco chronieni zapobiegawczym leczeniem doustnym, lub u pacjentów z nieodpowiednio prowadzonym leczeniem doraźnym napadów obrzęku naczynioruchowego.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi [REDACTED]

Jak wskazano w rozdziale 5. niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest stosowanie leku Cinryze. Nie odnaleziono informacji o cenie produktu Cinryze na rynku polskim.

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Populację uwzględnioną w AWB [w AWA Takhzyro (lanadelumab) OT.4331.3.2020] stanowią chorzy [REDACTED]

Wydaje się, że zaproponowany program lekowy obejmuje populację pacjentów z HAE, która odnosiłaby największe korzyści ze stosowania Takhzyro i jednocześnie odpowiadała populacji pacjentów wnoszących do leczenia w ramach RDTL. Na podstawie informacji z AWA uznano, że liczba pacjentów mogących stosować Takhzyro w ramach RDTL wynosi [REDACTED]

[REDACTED] Szacowany inkrementalny wpływ na budżet NFZ wynosi w scenariuszu podstawowym [REDACTED]

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 29.05.2020 r. znak PLD.4530.1015.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 2.06.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Takhzyro (lanadelumab), roztwór do wstrzykiwań, fiołka à 300 mg we wskazaniu wrodzony obrzęk naczyńioruchowy z niedoboru C1-inhibitora (ICD-10 D84.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Dodatkowo w zleceniu podano, że wiek pacjenta wynosi 19 lat, dotychczasowe leczenie: Berinert, Danazol, Exacyl, próbowano terapii Ruconestem oraz Firazyrem bez efektu; aktywność inhibitora C1 – 21%.

Dnia 8 czerwca 2020 r. roku wydano negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości 34/2020 a dnia 15 czerwca 2020 r. negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT 34/2020 dot. objęcia refundacją produktu leczniczego Takhzyro (lanadelumab) w ramach programu lekowego „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego (ICD-10 D84.1)”, tj. rekomendację o której mowa w art. 35 ust. 6 pkt 2 ustawy o refundacji, zatem zgodnie z art. 47f ust. 7 pkt 3 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej minister właściwy do spraw zdrowia odmawia wydania zgody, o której mowa w art. 47d tej ustawy.

2.1. Problem zdrowotny

Klasyfikacja ICD-10: D84.1 – dziedziczny obrzęk naczyńioruchowy

Definicja problemu zdrowotnego

Obrzęk naczyńioruchowy (ang. angioedema, angioneurotic edema, AE) to obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej powstający w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, najczęściej dobrze odgraniczony, niesymetryczny, typowo zlokalizowany w obrębie powiek, czerwieni wargowej, okolic narządów płciowych i dystalnych części kończyn, a także błony śluzowej górnych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego.

Etiologia

Wyróżnia się 3 wrodzonego obrzęku naczyńioruchowego (hereditary angioedema – HAE):

- typ I – charakteryzuje się zmniejszeniem stężenia C1-inhibitora, wynikającym z mutacji genu zlokalizowanego na chromosomie 11 (dziedziczenie autosomalne dominujące albo nowa mutacja); obrzęk pojawia się po urazie, zabiegu chirurgicznym lub stomatologicznym, w związku z toczącym się zakażeniem, w stresie emocjonalnym, po przyjęciu estrogenów lub leków z grupy ACEi, po nadużyciu alkoholu lub bez uchwytnej przyczyny; 85% wszystkich przypadków;
- typ II – charakteryzuje się zmniejszoną aktywnością C1-inhibitora (stężenie jest prawidłowe) – objawy tak jak w typie I; U większości chorych z typem I i II HAE stwierdza się mutację genu SERPING1.
- typ III – związany z mutacją genu dla czynnika krzepnięcia XII zlokalizowanego na chromosomie 5 (dziedziczenie autosomalne dominujące); ponadto, w tym typie HAE stwierdza się obecność mutacji angiopoetyny 1 (HAE-ANG), plazminogenu (HAE-PLG); mechanizm powstawania HAE typu III nie jest do końca poznany; Najczęściej dotyczy kobiet, u których stwierdza się prawidłową aktywność C1-INH oraz występowanie klasycznych ataków obrzęku naczyńioruchowego, nieodpowiadającego na leczenie lekami antyhistaminowymi i GKS; ataki nierzadko związane są ze stanami przebiegającymi z podwyższonym stężeniem estrogenów (np. w ciąży lub podczas zastępczej terapii estrogenowej) (Lumry 2013, Porębski 2018, Nowicki 2018).

Obraz kliniczny

Obrzęk naczyńioruchowy może manifestować się w postaci różnych objawów. Typowo pierwsze ataki pojawiają się w dzieciństwie, pogarszając się w okresie dojrzewania. Uważa się, że pierwsze oznaki choroby odnotowuje się średnio około 11 roku życia, przy czym około 50% chorych doświadcza pierwszego ataku HAE przed 10 rż. Po pierwszym epizodzie choroby u większości pacjentów obserwuje się nawrót w ciągu < 12 miesięcy. Nieleczeni chorzy mogą doświadczać ataków z częstością średnio co 7- 14 dni, podczas gdy chorzy z prawidłowo kontrolowaną chorobą i wdrożonym rutynowym leczeniem zapobiegawczym nawracających ataków HAE mogą nie zgłaszać żadnych objawów przez wiele lat (Lumry 2013).

Najczęściej obserwuje się: obwodowy obrzęk skóry, obrzęk żołądkowo-jelitowy, obrzęk górnych dróg oddechowych

Odnotowuje się występowanie ciężkich bólów głowy wraz z zaburzeniami widzenia, równowagi i dezorientacją. Część chorych skarży się na bóle w klatce piersiowej, płytki oddech i znaczny ból podczas połykania pokarmów. Zaburzenia w drogach moczowych wynikają z trudności z oddawaniem moczu, bólem podczas mikcji oraz skurczem mięśniówki pęcherza moczowego (Nowicki 2018, Lumry 2013).

Epidemiologia

Wrodzony AE związany z niedoborem C1-inhibitora stanowi ~2% wszystkich przypadków AE i występuje z częstością 1/ 50 000-150 000. Rejestr europejski obejmuje obecnie ~2000 przypadków.; w Polsce zarejestrowano > 240 przypadków, ale uważa się, że choroba występuje częściej. Ta postać AE jest dziedziczona jako cecha autosomalna dominująca, typ I stanowi 80-85% przypadków, a typ II ~15%. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy z towarzyszącą mutacją czynnika XII (FXII-HAE) występuje bardzo rzadko.

Rokowanie

Rokowanie w ostrym obrzęku naczynioruchowym zależy od tego czy zajęte zostały drogi oddechowe.

Wczesne rozpoznanie i szybkie leczenie zapewniają bezpieczeństwo oraz poprawę jakości życia (Nowicki 2018).

Śmiertelność w przypadku niezdiagnozowanego HAE może sięgać 40% i zwykle jej pierwotną przyczyną jest niedrożność górnych dróg oddechowych (EPAR 2018, EPAR 2018a).

U pacjentów w każdym wieku uduszenie może nastąpić w ciągu 20 minut do 14 godzin od wystąpienia ataku HAE, bez względu na obecność objawów oddechowych w wywiadzie (EPAR 2018). Szacuje się, że u co najmniej 50% pacjentów z HAE dojdzie do przynajmniej jednego ataku choroby obejmującego krtań i zagrażającego życiu. Śmiertelność wynikająca z nieleczzonego ataku HAE obejmującego krtań wynosi około 30-40%, a ryzyko zgonu jest 3-krotnie wyższe wśród osób niezdiagnozowanych w porównaniu do zdiagnozowanych (EPAR 2018a).

Źródło: AWA Takhzyro (lanadelumab) OT.4331.3.2020

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Poniżej przedstawiono informacje z opinii ekspertów klinicznych uzyskanych na potrzeby AWA Takhzyro (lanadelumab) OT.4331.3.2020.

Tabela 1. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie

Ekspert	prof. dr hab.med Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	dr hab. n. med. Grzegorz Porębski Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej Collegium Medicum UJ
Istotny klinicznie punkt końcowy	Wystąpienie obrzęków o różnej lokalizacji, w tym obwodowego obrzęku skóry, obrzęku żołądkowo-jelitowy lub obrzęku górnych dróg oddechowych, w tym gardła i krtani.	Podstawowy – liczba ataków Dodatkowe – liczba ataków wymagających leczenia doraźnego, liczba ciężkich ataków
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	Zmniejszenie liczby ataków choroby ze szczególnym uwzględnieniem obrzęku gardła i krtani (bezpośrednie zagrożenie życia). Obrzęki gardła i krtani wiążą się z wysokim ryzykiem zgonu sięgającym w przypadku braku leczenia ok. 30%.	Uniknięcie każdego pojedynczego ataku, a szczególnie ciężkiego ataku (brzuch, gardło/krtani) dzięki leczeniu lanadelumabem stanowi w moim przekonaniu odczuwalną różnicę dla chorego, choć to subiektywne

Na podstawie powyższych informacji oraz opisu problemu zdrowotnego można stwierdzić, że HAE wiąże się z ryzykiem przedwczesnego zgonu, przewlekłym cierpieniem oraz obniżeniem jakości życia.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Takhzyro]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Takhzyro (lanadelumab) 300 mg roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 05060147027884
Wnioskowane wskazanie	wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1-inh bitora (ICD-10 D84.1)
Wskazania zarejestrowane	Produkt leczniczy TAKHZYRO jest wskazany do stosowania w ramach rutynowej profilaktyki nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. hereditary angioedema, HAE) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych.
Wnioskowane dawkowanie	10 mg raz na dobę
Droga podania	roztwór do wstrzykiwań
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1 Przegląd Agencji

3.1.1 Opis metodyki przeglądu

Poniżej przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego za AWA Takhzyro (lanadelumab)OT.4331.3.2020. Data ostatniego wyszukiwania wnioskodawcy 19.02.2020 r. Przegląd zweryfikowany przez analityków Agencji w marcu 2020 roku, oceniony jako prawidłowy.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Chorzy na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE) typu I lub II, w wieku ≥ 12 lat; z częstym występowaniem ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego w [REDACTED]</p> <p>* (biorąc pod uwagę, że dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest zaliczany do chorób rzadkich, w przypadku których dane kliniczne są mocno ograniczone, to aby ich dodatkowo 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 zdefiniowanych szczegółowymi kryteriami programu lekowego odnośnie [REDACTED]</p>	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z innymi typami obrzęku naczynioruchowego; Pacjenci z innych grup wiekowych (< 12 lat). 	Populacja uwzględniona w badaniach znacznie szersza niż wnioskowana. Na korzyść wnioskodawcy można przemawiać jedynie fakt, iż HAE jest zaliczany jest chorób rzadkich, w przypadku których dane kliniczne są mocno ograniczone.
Interwencja	<p>Lanadelumab stosowany w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków HAE zgodnie z ChPL.</p> <p>Dawka początkowa 300 mg co 2 tygodnie s.c. (e2w) lub co 4 tygodnie s.c. (e4w).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Lanadelumab w przyrywaniu napadu HAE (leczenie doraźne); Lanadelumab w nieprawidłowym dawkowaniu (niezgodnym z ChPL). 	Brak uwag.
Komparatory	Brak rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków/placebo.	<ul style="list-style-type: none"> Inne niż uwzględnione komparatory. 	Brak uwag.
Punkty końcowe	<p>1. Skuteczność:</p> <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 (ang. <i>high-morbidity attacks</i>); Jakość życia. <p>2. Bezpieczeństwo</p>	Punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki i farmakodynamiki.	Brak uwag.
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną; Badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej; Badania pragmatyczne, postamrкетинowe, rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych. <p>Nie stosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikację w języku polskim i angielskim.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Badania in vitro, badania na zwierzętach, opisy przypadków. 	Uwzględnienie wyników badań pochodzących z doniesień konferencyjnych.

3.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu

Badania pierwotne

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania do analizy klinicznej zakwalifikowano 3 publikacje, spośród których wszystkie spełniały kryteria selekcji przyjęte w raporcie:

- *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*.

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 aktualne wyniki do badań *HELP* (łącznie 18): *Banerji 2019*, *Busse 2019*, *Banerji 2018a*, *Bernstein 2018*, *Cicardi 2019*, *Jacobs 2019*, *Jain 2019*, *Johnston 2018*, *Johnston 2018a*, *Lumry 2018*, *Maurer 2018*, *Maurer 2018a*, *Riedl 2019*, *Riedl 2018*, *Staubach 2019*, *Tachdijan 2018*, *Zanichelli 2018*.

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 względem placebo w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. 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*.

Źródło: AWA Takhzyro (lanadelumab) OT.4331.3.2020

3.1.3 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 4. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
<p>HELP (Banerji 2018) Zródło finansowania: Dyax Corp</p> <p>Identyfikatory badania: NCT02586805</p>	<p>Badanie 3. fazy, wieloośrodkowe, randomizowane, z podwójnym zaślepieniem, kontrolowane placebo</p> <p>Opis metody randomizacji: tak (randomizacja 2:1; z wykorzystaniem sytemu IWRS (z ang. <i>Interactive Web-based Randomization System</i>)</p> <p>* chorzy przydzielani</p> <p>Zaślepienie: tak (podwójne)</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA</p> <p>Liczba ośrodków: 41 (Kanada, Europa, Jordania, USA)</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak</p> <p>Okres obserwacji: 26 tygodni.</p> <p>Hipoteza badawcza: <i>superiority</i></p>	<p>Interwencja: lanadelumab s.c., 150 mg/ml w dawkach: 150 mg co 4 tyg., 300 mg co 4 tyg., 300 mg co 2 tyg.</p> <p>Wszyscy pacjenci w badaniu otrzymywali wstrzyknięcia co 2 tyg., a chorzy, którzy otrzymywali leczenie co 4 tygodnie, co drugi tydzień mieli podawane placebo.</p> <p>Komparator: placebo (roztwór o pH 6,0, zawierający nieaktywne składniki badanego leku 30mM dwuwodnego fosforanu disodu, 19,6 mM kwasu cytrynowego, 50mM histydyny, 90mM chlorku sodu, 0,01% polisorbatu 80).</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <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 klicznemu HAE (setki 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, wywiad rodzinny odpowiadający występowaniu HAE typu I lub II, stężenie C1q w granicach normy. stwierdzenie ≥ 1 ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego potwierzonego przez badacza w ciągu 4 tygodni okresu wprowadzającego ≥ 12 lat w momencie kwalifikacji; dowolna płeć; 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. 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Średnia liczba ataków HAE przypadająca na 26-tygodniowy okres leczenia (0-182 dni); Przeżycie całkowite. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Średnia liczba ataków HAE w okresie od 14 dni po rozpoczęciu leczenia, w ramach zaplanowanej analizy <i>post-hoc</i> w okresie od 70 dnia do 182 dnia trwania próby <i>HELP</i> Średnia liczba ataków HAE wymagająca leczenia ratunkowego przypadających na 26-tygodniowy okres leczenia (0-182 dni); Średnia liczba ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (0-182 dni); Odpowiedź na leczenie; Liczba pacjentów, u których w 26-tygodniowym okresie nie wystąpiły ataki HAE; Średnia liczba dni w miesiącu bez ataków HAE; Liczba pacjentów z atakami HAE wg kategorii nasilenia (łagodne, umiarkowane, ciężkie w okresie od 0-182 dni); Średnia liczba ataków zagrażających życiu (od 0-182 dni); Leczenie wspomagające stosowane w czasie ataku HAE (od 0-182 dni); Średni czas trwania ataku HAE; Badania laboratoryjne; Jakość życia.

Badanie	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
			<p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dostępne w AKL Wnioskodawcy. <p>Liczba pacjentów:</p> <p>Interwencja:</p> <p>LANA 300 mg e2w: n=27; LANA 300 mg e4w: n=29;</p> <p>Komparator:</p> <p>PBO: n=41.</p>	<p>Bezpieczeństwo stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia; Poszczególne TEAEs występujące u $\geq 5\%$ pacjentów z łącznej grupy chorych leczonych LANA (nie uwzględniano ataków HAE).

W ramach badania po etapie skringingu 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 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 potwierzonego 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 analizie Wnioskodawcy 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 trwania leczenia aktywnego wynosił 26 tygodni. Pacjentom, którzy ukończyli pełen okres leczenia proponowano udział w fazie leczenia bez zaślepienia, *HELP OLE* (NCT02741596), a pacjentom nieprzechodzącym do fazy rozszerzonej oceniano pod kątem bezpieczeństwa przez kolejne 8 tygodni. Rekrutacja do badania była prowadzona w 41 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Europie i Jordanii. W badaniu *HELP* zakładano hipotezę wyższości (*superiority*) lanadelumabu nad placebo w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim była ocena redukcji ataków choroby w czasie 26 tygodni okresu leczenia. W etapie skringingu 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 Wnioskodawcy nie uwzględniano grupy lanadelumabu w dawce 150 mg co 4 tygodnie, ponieważ nie jest to dawkowanie zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego). Do badania włączano pacjentów z udokumentowanym rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego. 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 skringiem wynosiła 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 krtań (66,0% łącznie we wszystkich grupach).

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.

Rutynowe leczenie zapobiegawcze ataków HAE w okresie 3 miesięcy przed skринingiem 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 zapobiegawczego podawano inhibitor C1-esterazy (52,6% łącznie we wszystkich grupach).

Leczenie ataków choroby było prowadzone zgodnie ze standardami obowiązującymi w danym ośrodku. Możliwe leczenie ataków obejmowało podanie inhibitora C1 dopełniacza, ikatybantu lub ekałnatydu. W trakcie badania dozwolone było również stosowanie profilaktyki krótkoterminowej (ze wskazań medycznych), leczenia chorób współistniejących oraz AEs. Stosowanie rutynowego leczenia zapobiegawczego, inhibitorów konwertazy angiotensyny, egzogennych estrogenów, androgenów, jakichkolwiek leków/technologii ocenianych w badaniach klinicznych były niedozwolone.

Wszyscy pacjenci zostali uwzględnieni w analizach skuteczności i bezpieczeństwa. Większość 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 było związane z wycofaniem zgodny przez pacjenta (odpowiednio n=2, n=1 i n=3 w grupie LANA 300 mg e2w, LANA 300 mg e4w i PBO), wycofaniem 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).

Źródło: AWA Takhzyro (lanadelumab) OT.4331.3.2020

3.1.4 Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Ocenę wiarygodności wnioskodawca przeprowadził zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*. Odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego badanie *HELP* zostało ocenione jako badanie wysokiej wiarygodności (zgodnie z klasyfikacją AOTMiT, podtyp IIA).

Wyniki oceny jakości badania *HELP* wg wnioskodawcy zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT wg zaleceń Cochrane

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny wyników	Niekompletność wyników	Selektywne raportowanie	Inne
<i>HELP</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

W badaniu *HELP* zastosowano poprawny sposób randomizacji w stosunku 2:1 do grup otrzymujących lanadelumab lub placebo, z wykorzystaniem systemu IWRS (ang. *Interactive Web-based Randomization System*) stratyfikowanych z zastosowaniem następujących bloków: chorzy nieleczeni vs leczeni (tj. otrzymujący leczenie zgodne 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 (ang. *Study Safety Committee, SSC*); gdy podejrzewano wystąpienie AEs w ramieniu LANA lub w przypadku sytuacji zagrażających życiu.

W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie – zaślepienie uczestników, opiekunów uczestników poniżej < 18 r.ż i badaczy oraz personelu (do momentu zakończenia okresu leczenia), a także sponsora badania, które utrzymywano za pomocą stosowanego w badaniu placebo. Ocena bezpieczeństwa dokonywana była przez niezależną komisję oceniającą (*Data Safety Monitoring Board, DSMB*). Mając powyższe na uwadze Wnioskodawca, a także Analitycy Agencji ryzyko popełnienia błędu systematycznego wynikającego z zastosowania nieprawidłowej procedury randomizacji, czy też związane z brakiem zaślepienia procedury randomizacji, a także zaślepienia pacjentów, personelu medycznego i oceny wyników uznali za niskie.

Opublikowano wszystkie kluczowe dla potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa leku wyniki badania *HELP* dla populacji ITT. Nie odnaleziono jedynie wyników dla liczby ataków wymagających hospitalizacji, punktu końcowego zaplanowanego protokołem badania.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- 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.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu wskazano, że ponad połowa pacjentów (56%) stosowała wcześniej leczenie profilaktyczne. Zarówno w ChPL Takhzyro jak i [REDACTED] brak jest odniesienia do ewentualnego wcześniejszego leczenia.
- W badaniu w grupie pacjentów leczonych lanadelumabem oceniano skuteczność leczenia w podgrupach pacjentów stosujących różne dawki leku (150mg x 4 tyg, 300 mg x 2 tyg, 300 mg x4 tyg). We wszystkich grupach osiągnięto IS przewagę wnioskowanej terapii nad placebo. Zgodnie z ChPL dawkowanie lanadelumabu zakłada początkowe podanie leku 300mg x 2 tyg i możliwość zmniejszenia częstotliwości podawania. [REDACTED] Należy również zaznaczyć, że w badaniu nie oceniano skuteczności leczenia w przypadku zmiany dawkowania w trakcie stosowania.

Źródło: AWA Takhzyro (lanadelumab) OT.4331.3.2020

3.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu

3.2.1 Skuteczność

Badanie HELP

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*). W czasie trwania badania *HELP* w czasie trwania badania *HELP* chorzy lub ich opiekunowie byli poinstruowani, aby raportować szczegółowo ataki HAE w czasie nieprzekraczającym 72 godzin od ich wystąpienia. Istniała również możliwość zastosowania urządzeń monitorujących ataki HAE (*memory aids*), jeśli to było pożądane przez pacjenta. W celu potwierdzenia ataku HAE musiał on spełniać przynajmniej jedno z poniższych kryteriów:

- obwodowy obrzęk – obrzęk skórny obejmujący kończynę, twarz, szyję i/lub okolice moczowo-płciowe;
- 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 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 przypadku, gdy były dostępne dodatkowe wyniki dla ocenianych punktów końcowych, np. analizy w podgrupach w opisie skuteczności uwzględniono jedynie podgrupy wyróżnione w oparciu o kluczowe parametry tj. wyjściowe stosowanie rutynowego leczenia zapobiegawczego, częstość ataków HAE lub typ HAE.

Pierwszorzędowy punkt końcowy

Średnia liczba ataków HAE przypadająca na 26-tygodniowy okres leczenia (0-182 dni) stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy.

Tabela 6. Średnia liczba ataków HAE; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie HELP. Pierwszorzędowy punkt końcowy

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	
			MD (95% CI), p	RR (95% CI), p	MD (95% CI), p	RR (95% CI), p
Średnia (95% CI)	Średnia (95% CI)	(Średnia 95% CI)				
Ogółem						
0-182 dni						
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

LANA 300 mg e2w vs PBO

W trakcie okresu leczenia (0-182 dni) 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 ataków HAE w trakcie leczenia lanadelumabem. Wartość częstości wskaźnika (*rate ratio*) wyniosła RR=0,13 (95% CI: 0,07; 0,24), p < 0,001. Oznacza to, że częstość występowania ataków HAE została zredukowana o 87%.

LANA 300 mg e4w vs PBO

Średnia częstość występowania ataków HAE/miesiąc w trakcie obserwacji (0-182 dni) 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 między 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 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 14 dni terapii i utrzymywała się ona w dalszym czasie leczenia na stałym poziomie.

Informacje dotyczące występowania średniej liczby ataków HAE w poszczególnych podgrupach umieszczone w AKL Wnioskodawcy.

Drugorzędowe punkty końcowe

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 w okresie od 70 dnia do 12 dnia trwania próby *HELP* (okres ten opisywano, jako okres leczenia ustabilizowanego, *steady state*). Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Maurer 2019* przedstawiono również wyniki z okresu do rozpoczęcia okresu ustabilizowanego, a więc w czasie od 0-69 dni.

Tabela 15. Średnia liczba ataków HAE; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*. Drugorzędowe punkty końcowe

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	
			MD (95% CI), p	RR (95% CI), p	MD (95% CI), p	RR (95% CI), p
Średnia (95% CI)	Średnia (95% CI)	(Średnia 95% CI)				
Ogółem						
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 dni						
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): -80,1 (-88,8; -64,8), $p < 0,001$		% zmniejszenie vs PBO (95% CI): -62,8 (-75,4; -43,6), $p < 0,001$	

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*. Drugorzędowe punkty końcowe.

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	
			MD (95% CI), p	RR (95% CI), p	MD (95% CI), p	RR (95% CI), p
Średnia (95% CI)	Średnia (95% CI)	Średnia (95% CI)				
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	

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 400 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 podstawowego podawanego co 2 tygodnie do placebo oraz o 63% w porównaniu leku podawanego co 4 tygodnie do placebo.

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* (*Banerji 2018*).

Tabela 7. Średnia liczba ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*. Drugorzędowe punkty końcowe

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	
			MD (95% CI), p	RR (95% CI), p	MD (95% CI), p	RR (95% CI), p
Średnia (95% CI)	Średnia (95% CI)	Średnia (95% CI)				
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), p < 0,001	0,17 (0,08; 0,33), p < 0,001	-0,89 (-1,20; -0,58), p < 0,001	0,27 (0,16; 0,46), 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	

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: -1,31; -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 ataków 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*.

Tabela 8. Częstość występowania ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie HELP. Drugorzędowe punkty końcowe

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	
			MD (95% CI), p	RR (95% CI), p	MD (95% CI), p	RR (95% CI), p
Średnia (95% CI)	Średnia (95% CI)	Średnia (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 (dni 0-69), 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 statystycznie zmniejszenie częstości ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w porównaniu do placebo: redukcja o 64,3% (95% CI: 37,9%; 79,4%).

Odpowiedź na leczenie

W ramach predefiniowanych analiz ekspolaracyjnych 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 $\geq 80\%$.

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**. 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**.

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

Liczba pacjentów bez ataków HAE

Jednym z predefiniowanych punktów końcowych o charakterze ekspolaracyjnym była ocena odsetka pacjentów, u których w 26-tygodniowym okresie nie wystąpiły ataki HAE. Dodatkowo, jedna z zaproponowanych analiz *post-hoc* obejmowała ocenę odsetka pacjentów, u których w okresie od 70 do 182 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).

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 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**.

LANA 300 mg e4w 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**.

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 dla tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Średnia liczba dni bez ataków HAE; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie HELP.
Drugorzędowy punkt końcowy

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	MD (95% CI), p
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

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 <0,0001**.

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**.

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 (Banerji 2018)*.

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 występowały również ataki o charakterze obrzęku jamy brzusznej

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 0-182 dni. Atak taki definiowano jako jakikolwiek atak spełniający którekolwiek z kryteriów: o nasileniu ciężkim, o charakterze obrzęku krtani, istotny hemodynamicznie (ciśnienie skurczowe < 90, konieczność dożylną podaży płynów lub przebiegające z omdleniem lub bliskie omdlenia) lub skutkujący hospitalizacją (z wyjątkiem hospitalizacji <24 godzin).

Tabela 10. 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)	Średnia (95% CI)	Średnia (95% CI)	MD (95%CI) p	RR (95%CI) p	MD (95%CI) p	RR (95%CI) p
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

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 statystycznie, **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%.

Leczenie ratunkowe stosowane w czasie ataku HAE

W suplemencie publikacji *Banerji 2018* zamieszczono informacje dotyczące leczenia na żądanie stosowanego w czasie ataków HAE, o okresie leczenia 0-182 dni. Dodatkowo, w abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Banerji 2018a* zamieszczono informacje na temat częściowego stosowania leczenia na żądanie poddawanego w czasie ataków HAE w okresie leczenia od 70 do 182 dnia *HELP*, natomiast w doniesieniu konferencyjnym *Cicardi 2019* – w całym okresie leczenia 0-182 dni. Zgromadzone dane zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 11. 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)
27	12 (44,4)	38	29	16 (55,2)	87	41	40 (87,6)	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

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 znamiennie 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=0,0003**.

Leczenie wspomagające stosowane w czasie ataku HAE

W suplemencie *Banerji 2018* zostały również zamieszczone informacje na temat leczenia wspomagającego stosowanego w czasie ataków HAE, w okresie leczenia 0-182 dni.

LANA 300 mg e2w vs PBO

Wśród pacjentów leczonych LANA 300 mg e2w w porównaniu do chorych w ramieniu 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 znamienne statystycznie.

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 przeciwwymiotnych lub zastosowaniu innych terapii, jednak odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Średni czas trwania ataku HAE

W ramach predefiniowanych analiz eksploracyjnych w badaniu HELP oceniano wpływ stosowanego leczenia na czas trwania ataków HAE. W suplemencie 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 ze względu na czas ich trwania: <12 godzin, 12-24 godziny, >24 godzin i nie przekraczających 48 godzin oraz >48 godzin. Odnalezione dane przedstawione zostały w tabeli poniżej.

Tabela 12. 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 (SD) [godzin]	średnia (SD) [godzin]	średnia (SD) [godzin]	MD (95% CI), p	MD (95% CI), p
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

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 13. Średni czas trwania 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 (%)	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)	-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=0,42750	-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

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 znaczenia statystycznego.

LANA 300 mg e4w vs PBO

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

Jakość życia**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 informację 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 składał się z 17 elementów, z których każdy był oceniany w skali od 0 (najlepszy wynik) do 100 (najgorszy wynik).

Tabela 14. 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)	Średnia (SD) wyjściowa	Średnia zmiana (95%CI)	Średnia (SD) wyjściowa	Średnia (95%CI)	MD (95% CI), p	MD (95% CI), p
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
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

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 AW-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: **MD=-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.

Tabela 15. Odsetki chorych, u których występowały ograniczenia codziennych czynności; LANA 300 mg e2w vs PBO; LANA 300 mg e4w 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) p=0,0117	-0,44 (-0,61; -0,26) NNT=3 (2;4) 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

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 podawanego co dwa 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.

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 16. 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

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=7,2 (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**.

Badanie *HELP OLE*

W analizie Wnioskodawcy zamieszczono także informacje 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.

Źródło: AWA Takhzyro (lanadelumab) OT.4331.3.2020

3.2.2. Bezpieczeństwo

Badanie *HELP*

W analizie Wnioskodawcy ocena bezpieczeństwa w badaniu *HELP* została przeprowadzona w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę ocenianego leczenia.

W badaniu *HELP* w żadnej z analizowanych podgrup nie stwierdzono ciężkich TAEs związanych z leczeniem, ani zgonów. Jak podali badacze większość TAEs występowała w łagodnym lub umiarkowanym stopniu ciężkości.

Tabela 17. Analiza bezpieczeństwa badanie *HELP*

Rodzaj TAEs	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	
				RR (95% CI)	RD (95% CI)	RR (95%CI)	RD (95% CI)
	n (%)						
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
Zwi (Pazane 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	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

LANA 300 mg e2w vs PBO

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

LANA 300 mg e4w vs PBO

Pomiędzy analizowanymi grupami nie stwierdzono znamienych różnic w częstości występowania jakiegokolwiek TAEs, TAEs związanych z leczeniem, a także ciężkich i takich, które prowadziły do przerwania procesu leczenia.

Poszczególne TAEs związane z leczeniem

W badaniu *HELP* odnaleziono także dane dotyczące częstości poszczególnych TAEs związanych z leczeniem (przedstawiono te zdarzenia, które występowały $\geq 5\%$ 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 wystąpienia było dwukrotnie wyższe podczas terapii lanadelumabem, **RR=1,93 (95% CI: 1,04; 3,60), NNH=4 (95% CI: 3; 56), p=0,0381**.

Tabela 18. Poszczególne TAEs związane z leczeniem, LANA e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*

TAEs 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	
				RR (95% CI)	RD (95% CI)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n (%)						
Ból w miejscu iniekcji	14 (51,91%)	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 w miejscu iniekcji	1 (3,7%)	2 (6,9%)	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

Reakcje nadwrażliwości

Jeden z pacjentów 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 przedłużonej). U tego chorego nie stwierdzono nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych ani obecności przeciwciał przeciw lekowi.

Badanie *HELP OLE*

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 odnotowano 65 TAEs związanych z leczeniem lanadelumabem, niebędących skalsyfikowanymi 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 wynosiły 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 7,3%, którzy lek administrowali samodzielnie w domu.

Źródło: AWA Takhzyro (lanadelumab) OT.4331.3.2020

3.3 Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego 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 reakcje nadwrażliwości (łagodny i umiarkowany świąd, dyskomfort i mrowienie języka) (1,2%).

W tabeli poniżej podsumowano działania niepożądane obserwowane w badaniu HELP z udziałem 84 uczestników, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego Takhzyro.

Częstość 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 ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$).

Tabela 19. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania lanadelumabu

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 i tkanki łącznej	Ból mięśni	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności amonotransferazy alaninowej	Często
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianinowej	

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Reakcje nadwrażliwości

Obserwowano reakcje nadwrażliwości. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego TAKHZYRO i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Ogólne

Produkt leczniczy TAKHZYRO nie jest przeznaczony do leczenia ostrych napadów HAE. W przypadku wystąpienia przełomowego napadu HAE należy rozpocząć zindywidualizowane leczenie za pomocą zatwierdzonego leku doraźnego.

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania lanadelumabu u pacjentów z prawidłową aktywnością C1-INH, u których występują napady HAE.

Wpływ na wyniki badań krzepnięcia krwi

Lanadelumab może wydłużać czas kaolinowo-kefalinowy (ang. activated partial thromboplastin time, APTT) ze względu na interakcję lanadelumabu z testem APTT. Odczynniki stosowane w teście laboratoryjnym APTT inicjują wewnętrzną koagulację poprzez aktywację kalikreiny osoczowej w układzie kontaktowym. Hamowanie kalikreiny osoczowej przez lanadelumab może wydłużyć APTT w tym teście. Żadna ze zwiększonych wartości APTT u pacjentów leczonych produktem leczniczym TAKHZYRO nie była związana z wystąpieniem działań niepożądanych w postaci nieprawidłowych krwawień. Nie występowały różnice pomiędzy grupami leczenia pod względem międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. international normalised ratio, INR)

Komunikaty bezpieczeństwa

FDA

Na stronie FDA odnaleziono informację, wg której podano, że 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 lanadelumab wyróżniono nadwrażliwość, wzrost aktywności transaminazy asparaginianinowej 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.

EMA

Na stronie Europejskiej Agencji Leków odnaleziono informację z dnia 25.03.2020 , w której 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.

URPLWMiPB

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono komunikatów dot. bezpieczeństwa.

WHO

W bazie VigiAccess, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o zdarzeniach niepożądanych u 566 chorych stosujących lanadelumab, wśród których najczęściej stwierdzano: wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne (n = 268), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 186) oraz zaburzenia układu nerwowego (n = 99) (WHOUMC 2020).

Źródło: AWA Takhzyro (lanadelumab) OT.4331.3.2020

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania dla ocenianego produktu leczniczego została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. Na podstawie przedstawionych danych dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności CHMP (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use) uważa, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania jest pozytywna.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W analizach ocenianych w ramach AWA Takhzyro (lanadelumab) OT.4331.3.2020 za komparator uznano „brak rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów HAE, co w badaniach klinicznych odpowiada placebo”. W obrocie dostępny jest nieobjęty refundacją produkt leczniczy Cinryze zawierający ludzki inhibitor C1-esterazy. Cinryze zarejestrowany przez EMA jest w następujących wskazaniach:

- Leczenie i zapobieganie przed zabiegiem napadom obrzęku naczynioruchowego u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i powyżej) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE, ang. *hereditary angioedema*).
- Rutynowe zapobieganie napadom obrzęku naczynioruchowego u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 6 lat i powyżej) z ciężkimi i nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE), którzy nie tolerują lub są niewystarczająco chronieni zapobiegawczym leczeniem doustnym, lub u pacjentów z nieodpowiednio prowadzonym leczeniem doraźnym napadów obrzęku naczynioruchowego.

Źródło: ChPL Cinryze, AWA Takhzyro (lanadelumab) OT.4331.3.2020

Na tej podstawie za komparator uznano lek Cinryze. Poniżej zaprezentowano przegląd wytycznych za AWA Takhzyro (lanadelumab) OT.4331.3.2020 przeprowadzonego dnia 20.05.2020 r. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia najnowszych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących sposobu postępowania w HAE:

- European Society for Immunodeficiencies and European Reference Network on Rare Primary
- Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ESID & ERN RITA)
- Australasia Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA)
- Canadian Hereditary Angioedema Network. (CHAN)
- German Association of Scientific Medical Societies (GASMS)
- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA)
- World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology (WAO/EAACI)
- US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board (HAEA MAB)
- French National Center for Angioedema (FNCA)
- National Management Guidelines (NMG)
- US Hereditary Angioedema Association (HAEA)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Trip DataBase.

W odnalezionych wytycznych wskazano, że leczenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego uwzględnia terapię ostrych ataków choroby, przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym oraz rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów obrzęku naczynioruchowego.

W ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego w zależności od źródła zaleca się stosowanie C1-INH, androgenów lub leków antyfibrynolitycznych. Lanadelumab jest wymieniany wśród opcji rutynowego leczenia zapobiegawczego tylko w najnowszych wytycznych (ESID & ERN RITA 2020, ASCIA 2020, CHAN 2019). Brak uwzględnienia lanadelumabu w pozostałych wytycznych wynika z daty dopuszczenia leku do obrotu (2018).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTA 2018 Polska</p>	<p>Celem rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków HAE jest zapobieganie atakom obrzęku u chorych, a przez to redukcja obciążeń związanych z chorobą. Zapobieganie długoterminowe polega na stałym i regularnym podawaniu leków. Decyzję o włączeniu terapii podejmuje się na podstawie aktualnego stanu zdrowia chorego w sytuacji, gdy leczenie doraźne nie pozwala na uzyskanie adekwatnej kontroli choroby. W ocenie należy uwzględnić częstość, ciężkość i lokalizację występowania ataków HAE, a także ich wpływ na stan społeczny i zawodowy chorego.</p> <p>Lekiem pierwszego wyboru w leczeniu zapobiegawczym jest osoczo pochodny C1-INH (pdC1-INH) podawany dożylnie co 3 lub 4 dni. Możliwe jest także podawanie podskórne 2 razy w tygodniu – taka droga podania jest wygodniejsza i zapewnia bardziej stabilne stężenie suplementowanego białka.</p> <p>W ramach postępowania drugiego wyboru zaleca się zastosowanie androgenów (stanazolol, oxandrolon, oksymetolon, danazol). Wśród preparatów stosowanych u pacjentów z HAE wymienia się także leczenie antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy)</p>
<p>ESID/ERN RITA 2020 Europa</p>	<p>Wśród dostępnych terapii zapobiegawczych wymienia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie substytucyjne inhibitorem C1-INH podawanym dożylnie • rutynowe leczenie zapobiegawcze u młodzieży i dorosłych C1-INH w podaniu podskórnym • leczenie zapobiegawcze przeciwciałem monoklonalnym ukierunkowanym przeciwko kalikreinie – lanadelumabem <p>Następujące terapie: kwas traneksamowy, androgeny, FFP i SDP, nie są obecnie rekomendowane do stosowania, z wyjątkiem sytuacji, w których żadne lepsze opcje nie są dostępne</p>
<p>ASCIA 2020 Australia</p>	<p>Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków choroby dotyczy regularnego stosowania leków w celu prewencji wystąpienia epizodów obrzęku HAE. Decyzję o podjęciu takiego leczenia podejmuje się w oparciu o indywidualne czynniki każdego pacjenta jak np. częstość ataków, ciężkość i lokalizacja wcześniejszych obrzęków, obecność lub brak znanych czynników wywołujących atak, koszty i potencjalna szkodliwość leczenia profilaktycznego. Niedawne postępy w rozwoju terapii HAE dają możliwość uzyskania całkowitej kontroli nad atakami HAE – co stanowi najbardziej właściwy cel postępowania. Istotną determinantą w wyborze metody leczenia zapobiegawczego są preferencje pacjenta.</p> <p>Do niedawna długoterminowe leczenie zapobiegawcze prowadzone było przy użyciu starszych preparatów doustnych (kwas traneksamowy, danazol, stanazolol), co związane było ze znaczącymi problemami, brakiem skuteczności lub działaniami niepożądanymi. Dla pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji użyteczną opcją jest C1-INH w podaniu dożylnym (Berinert® i.v.) 2 razy w tygodniu, jakkolwiek u niektórych pacjentów mogą wystąpić problemy z dostępem żylnym i samodzielnym podaniem leku.</p> <p>Obecnie dostępne są również: C1-INH w podaniu podskórnym (Berinert® s.c.) i Takhzyro® (lanadelumab). Drogą podania najnowszych zarejestrowanych produktów leczniczych jest wstrzyknięcie podskórne, co ułatwia samodzielne stosowanie leków u większości lub wszystkich pacjentów poddanych odpowiedniemu przeszkoleniu</p> <p>Istotnym elementem profilaktyki jest unikanie czynników wyzwalających ataki HAE, tj.: stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny.</p>
<p>CHAN 2019 Kanada</p>	<p>Długoterminowe leczenie zapobiegawcze może być właściwe dla wybranych pacjentów w celu redukcji częstości, czasu trwania i nasilenia ataków [LoE: high; SoR: strong].</p> <p>Stosowanie osoczo pochodnego C1-INH jest skuteczne w długoterminowym postępowaniu zapobiegawczym u chorych na HAE typu I lub II [LoE: high; SoR: strong].</p> <p>Lanadelumab jest skuteczny w rutynowym leczeniu zapobiegawczym u chorych na HAE typu 1 ub 2 [LoE: high; SoR: strong].</p> <p>W pierwszej linii rutynowego leczenia zapobiegawczego u chorych na HAE typu 1 lub 2 powinny być stosowane C1-INH s.c. lub lanadelumab [LoE: consensus; SoR: strong].</p> <p>W pierwszej linii rutynowego leczenia zapobiegawczego u chorych na HAE typu 1 lub 2 nie powinny być stosowane atenuowane androgeny ani antyfibrynolityki [LoE: consensus; SoR: strong].</p> <p>Atenuowane androgeny mogą być skuteczne w rutynowym leczeniu zapobiegawczym u wybranych pacjentów z HAE typu 1 lub 2 [LoE: moderate; SoR: strong].</p> <p>Dla każdego pacjenta powinien zostać opracowany plan postępowania, uwzględniający dostęp do skutecznej terapii ataków, także w przypadku stosowania rutynowego leczenia zapobiegawczego [LoE: consensus; SoR: strong].</p> <p>W rutynowym leczeniu zapobiegawczym u ciężarnych kobiet z HAE (jeżeli jest ono wskazane) leczeniem z wyboru jest osoczo pochodny C1-INH [LoE: consensus; SoR: strong].</p> <p>Atenuowane androgeny nie powinny być stosowane w ciąży i podczas karmienia piersią [LoE: consensus; SoR: strong].</p> <p>W rutynowym leczeniu zapobiegawczym u dzieci z HAE (jeżeli jest ono wskazane) leczeniem z wyboru jest osoczo pochodny C1-INH [LoE: consensus; SoR: strong].</p> <p>Atenuowane androgeny nie powinny być stosowane w rutynowym leczeniu zapobiegawczym u dzieci [LoE: moderate; SoR: strong].</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Decyzja o rozpoczęciu lub przerwaniu rutynowego leczenia zapobiegawczego zależy od licznych czynników i powinna być podejmowana przez pacjenta i specjalistę w leczeniu HAE [LoE: consensus; SoR: strong].
GASMS 2019 Niemcy	Każdy pacjent z rozpoznaniem dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym z potwierdzonym niedoborem C1-INH powinien początkowo otrzymywać leczenie „na żądanie” w przypadku wystąpienia ataku. Jeśli niniejsze postępowanie nie jest skuteczne i nie pozwala osiągnąć adekwatnej kontroli objawów zaleca się wdrożenie długoterminowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków HAE, szczególnie u chorych, u których stwierdza się występowanie > 12 ciężkich ataków w ciągu roku lub wystąpienie objawów wynikających z HAE trwających > 24 dni pomimo zastosowania terapii „na żądanie”. Wśród preparatów zalecanych do stosowania w ramach leczenia zapobiegawczego możliwe jest zastosowanie: C1-INH, androgenów, kwas traneksamowy, progesteron.
WAO/EAAC 2018 Świat/Europa	Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków HAE zostało zdefiniowane jako regularne, przewlekłe stosowanie leków mające na celu zmniejszenie obciążenia chorobą za pomocą redukcji liczby ataków HAE. Prewencja powinna być zindywidualizowana i rozważona o każdego pacjenta z ciężkimi objawami obrzęku naczynioruchowego. Rekomendowane terapie: <ul style="list-style-type: none"> • Osoczo pochodne C1-INH - obecnie leczenie I linii. Zaleca się dawkowanie dwa razy w tygodniu. Możliwość podskórnego stosowania niektórych preparatów zwiększa szanse na prawidłowe stosowanie się do zaleceń lekarskich • Androgeny - leczenie II linii HAE typu I i II: danazol Preparaty są podawane doustnie. Możliwość działań niepożądanych wynikających głównie z ich działania androgenicznego i anabolicznego. Ponadto preparaty mają szereg przeciwwskazań i wchodzi w interakcję z wieloma lekami. • Leczenie antyfibrynolityczne - kwas traneksamowy Ogólnie nie zaleca się stosowanie tego preparatu, jednak u niektórych pacjentów może przynieść korzyści, szczególnie w sytuacji, gdy C1-INH nie są dostępne, a preparaty androgenowe są przeciwwskazane. Leki antyfibrynolityczne cechują się niskim odsetkiem zdarzeń niepożądanych, głównie dotyczących zaburzeń żołądkowo-jelitowych, bólu mięśni i potencjalnego zwiększonego ryzyka zakrzepicy
Farkas 2017 Świat	Rutynowe zapobieganie występowaniu ataków HAE ma na celu minimalizację wpływu niedoboru C1-INH na jakość życia pacjenta. Wśród produktów leczniczych zalecanych przez ekspertów wyróżnia się leki antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy, EACA), androgeny (danazol, stanazolol, oxandrolone) oraz pdC1-INH. Zwraca się również uwagę, że kwas traneksamowy jest uważany za leczenie z wyboru w ramach długotrwałego leczenia zapobiegawczego u pacjentów pediatrycznych. Należy jednak pamiętać, że powyższa terapia jest przeciwwskazana u chorych z zatorami w wywiadzie lub potwierdzoną trombofiliją. Androgeny zazwyczaj nie są powszechnie stosowane u dzieci ze względu na uciążliwe objawy uboczne. Najbezpieczniejszym postępowaniem wydaje się być zastosowanie pdC1-INH.
HAEA/MAB 2016 Świat	Decyzja o rozpoczęciu rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków choroby powinna zostać podjęta indywidualnie u każdego pacjenta po uwzględnieniu częstości występowania ataków, ciężkości tych epizodów, chorób współistniejących, dostępu do oddziału ratunkowego oraz doświadczenia i preferencji członków rodziny. Dawkowanie preparatów w ramach terapii powinno stanowić najmniejszą skuteczną dawkę. Preparaty Cinryze® i Berinert® (C1-INH) w momencie tworzenia rekomendacji nie były zarejestrowane przez FDA do stosowania w ramach leczenia rutynowego u dzieci, jednak badania kliniczne wykazały skuteczność w tym wskazaniu. Wśród leków antyfibrynolitycznych w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków choroby zastosowanie znajdują EAC oraz kwas traneksamowy. Kwas traneksamowy wydaje się być skuteczniejszym preparatem w prewencji ataków HAE, jednak w badaniach klinicznych wykazano, że stosowanie EACE doprowadzało do redukcji, ale niecałkowitej eliminacji, epizodów u dzieci. Długotrwałe stosowanie EACE doprowadzało do wystąpienia zdarzeń niepożądanych w postaci ciężkiego zmęczenia i pogorszenia wyników w nauce. W wytycznych podkreślono także skuteczność stosowania androgenów, jednak szczególnie u dzieci, długotrwała terapia tymi preparatami może skutkować poważnymi zdarzeniami niepożądanymi jak zaburzenie dojrzewania kości, upośledzenie dojrzewania płciowego, zahamowanie wzrastania itd.
FNCA 2015 Francja	Profilaktyka długoterminowa powinna być oferowana pacjentom, u których zaobserwowano > 5 ataków HAE w ciągu roku. Dobór preparatów powinien być ustalany razem z pacjentem po uwzględnieniu czynników indywidualnych. Wśród leków zalecanych przez komitet FNCA wyróżnia się: kwas traneksamowy, progesteron, danazol i C1-INH. W tabeli poniżej przedstawiono zalecane preparaty w zależności od płci
Longhurts 2015 Konsensus ekspertów Wlk. Brytania	Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków HAE zalecane jest u chorych, u których stwierdza się występowanie ≥ 2 ataków/tydz. W wytycznych wymieniono: leczenie antyfibrynolityczne – niska skuteczność, u niektórych pacjentów może być korzystne; androgeny – skuteczne u większości chorych; C1-INH – zalecane, gdy leczenie ostrych ataków nie jest wystarczające
NMG 2014 Świat	Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków obrzęku powinno zostać rozważone u każdego pacjenta, u którego stwierdzono ≥ 1 ciężki atak HAE w miesiącu, a leczenie ostrych epizodów jest niewystarczające. Eksperci zalecają stosowanie kwasu traneksamowego, androgenów oraz pdC1-INH. Stosowanie kwasu traneksamowego w prewencji długotrwałej wydaje się mniej skutecznym postępowaniem niż leczenie androgenami. Najbardziej skutecznym postępowaniem jest terapia pdC1-INH.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
HAIWG 2014 Świat	Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających epizodów obrzęku powinna zostać wdrożona u chorych, u których zastosowanie standardowego leczenia ostrych ataków nie zmniejsza obciążenia chorobą i nie poprawia jakości życia chorych. W prewencji rekomenduje się stosowanie leczenia antyfibrynolitycznego, androgenów lub pdC1-INH. Preparaty antyfibrynolityczne są obecnie rzadko stosowane ze względu na większą skuteczność pozostałych dwóch terapii. Nie podano szczegółowej kolejności i preferencji wyboru poszczególnych technologii w ramach rutynowego zapobiegania nawracających ataków HAE. Podkreśla się znacznie indywidualnego podejścia terapeutycznego w leczeniu pacjentów z powyższym rozpoznaniem..
JACR 2012 Japonia	W ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków obrzęku pacjentów z rozpoznaniem HAE oraz przebyłym obrzękiem krtani w wywiadzie, objawami występującymi ≥ 1 raz w miesiącu i/lub objawami trwającymi przez > 5 dni w miesiącu można stosować: kwas traneksamowy – 30-50 mg/kg/d podawany w dwóch dawkach 2-3 razy dziennie, danazol – 2,5 mg/kg/d do maksymalnej dawki 200 mg/d przez 1 mies.

Źródło: ChPL Cinryze, AWA Takhzyro (lanadelumab) OT.4331.3.2020

Skuteczność technologii alternatywnej

Dane z dwóch randomizowanych badań z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo (LEVP 2005-1/A i LEVP 2005-1/B), dane z dwóch badań otwartych (LEVP 2006-1 i LEVP 2006-4) oraz dwóch badań klinicznych prowadzonych u dzieci i młodzieży (0624-203 i 0624-301) wykazały skuteczność produktu leczniczego Cinryze w leczeniu i zapobieganiu napadom obrzęku naczynioruchowego u pacjentów z HAE.

Badanie LEVP 2005-1/B było badaniem randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, skrzyżowanym; skuteczność oceniano u 22 pacjentów (randomizowanych i leczonych w obu okresach skrzyżowania). Badanie wykazało, że profilaktyczne stosowanie produktu leczniczego Cinryze powodowało ponad 2-krotne zmniejszenie liczby napadów HAE, w porównaniu do placebo (średnio 6,3 napadów dla produktu leczniczego Cinryze vs. 12,8 napadów w grupie placebo; $p < 0,0001$). Ponadto napady obrzęku naczynioruchowego były również mniej nasilone podczas profilaktycznego stosowania produktu leczniczego Cinryze, w porównaniu do placebo (średni współczynnik nasilenia 1,3 vs. 1,9 lub zmniejszenie o 32%; $p = 0,0008$) oraz trwały krócej (średnio 2,1 dni vs. 3,4 dni lub zmniejszenie o 38%; $p = 0,0004$). Całkowita liczba dni występowania obrzęku w trakcie profilaktycznego stosowania produktu leczniczego Cinryze zmniejszyła się w porównaniu do placebo (średnio 10,1 dni vs. 29,6 dni lub zmniejszenie o 66%; $p < 0,0001$). Dodatkowo w fazie otwartej w leczeniu napadu HAE konieczna była mniejsza liczba wlewów produktu leczniczego Cinryze w porównaniu z placebo (średnio 4,7 wlewów vs. 15,4 wlewów lub zmniejszenie o 70%; $p < 0,0001$).

W badaniu otwartym LEVP 2006-4, 146 pacjentów przyjmowało produkt leczniczy Cinryze w ramach profilaktyki napadów HAE, przez okres od 8 dni do około 32 miesięcy (średnio 8 miesięcy). Przed włączeniem do badania mediana liczby napadów HAE zgłaszanych przez pacjentów w ciągu jednego miesiąca wynosiła 3,0 (zakres: 0,08–28,0); w trakcie podawania produktu leczniczego Cinryze w profilaktyce odsetek ten wynosił 0,21 (zakres 0–4,56), a u 86% pacjentów występował średnio jeden napad na miesiąc lub mniej. U uczestników badania otrzymujących profilaktycznie produkt leczniczy Cinryze przez co najmniej 1 rok liczba napadów w ciągu miesiąca pozostawała konsekwentnie mała (0,34 napady na miesiąc), w porównaniu do częstości ich występowania przed rozpoczęciem badania.

Źródło: ChPL Cinryze

6. Konkurencyjność cenowa

Nie odnaleziono produktów generycznych/biopodobnych. W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

Tabela 21. Ceny i koszty produktu leczniczego Takhzyro (lanadelumab) [zł]

Źródła danych	Dawkowanie	Koszt netto za opakowanie	Koszt netto 3-miesięcznej terapii (6 fiolek)	Koszt brutto 3-miesięcznej terapii (6 fiolek)
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	1 fiołka 300 mg co 2 tyg.	██████████	██████████	██████████
według AWA Takhzyro (lanadelumab) OT.4331.3.2020		██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████

We wniosku podano koszt netto. Koszt brutto uwzględnia 8% VAT.

W przypadku AWA koszt netto uwzględnia 5% marżę hurtową.

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi ██████████

Jak wskazano w rozdziale 5. niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest stosowanie leku Cinryze. Nie odnaleziono informacji o cenie produktu Cinryze na rynku polskim.

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Populację uwzględnioną w AWB [w AWA Takhzyro (lanadelumab) OT.4331.3.2020] stanowią chorzy

Liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia produktem leczniczym Takhzyro została wyznaczona w oparciu o historyczne dane z Polskiego Rejestru Pacjentów z Wrodzonym Obrzękiem Naczynioruchowym prowadzonym w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej CM UJ oraz odnalezione publikacje naukowe dotyczące struktury zachorowań. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania populacji docelowej.

Tabela 22. Oszacowanie populacji docelowej

Kategoria	Rok analizy			
	2020	2021	2022	2023
Prognozowana liczba chorych na HAE	436	460	484	508
Liczba chorych na HAE w wieku od 12 roku życia Udział chorych w wieku od 12 roku życia (Czarnobilska 2017, Obtułowicz 2016) 90,07%	393	414	436	457
Liczba chorych na objawy HAE w wieku od 12 roku życia	373	394	414	343
[REDAKTOWANE]	■	■	■	■
[REDAKTOWANE]	■	■	■	■

Ze względu na przyjętą w analizie datę rozpoczęcia refundacji lanadelumabu w scenariuszu nowym (lipiec 2020 roku), lata analizy stanowią okresy od lipca do czerwca kolejnego roku. W kolejnych latach analizy liczebność populacji docelowej wynosi: [REDAKTOWANE]

Docelowe udziały lanadelumabu przyjęto na poziomie [REDAKTOWANE] z populacji docelowej, ze względu na brak obecnie refundowanego leczenia zapobiegawczego. W AWB, uznano, że docelowy udział produktu leczniczego Takhzyro będzie stopniowo osiągnięty w ciągu pierwszych 3 lat refundacji. Założono, że przejmowanie udziałów docelowych będzie się odbywać liniowo, począwszy od [REDAKTOWANE]

Źródło: AWA Takhzyro (lanadelumab) OT.4331.3.2020

Wydaje się, że zaproponowany program lekowy obejmuje populację pacjentów z HAE, która odnosiłaby największe korzyści ze stosowania Takhzyro i jednocześnie odpowiadała populacji pacjentów wnioskujących do leczenie w ramach RDTL. Na podstawie informacji z AWA uznano, że liczba pacjentów mogących stosować Takhzyro w ramach RDTL wynosi [REDAKTOWANE]

Szacowany inkrementalny wpływ na budżet NFZ wynosi w scenariuszu podstawowym [REDAKTOWANE]

8. Piśmiennictwo

Analiza główna

Lanadelumab

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

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 longterm safety and efficacy of lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema: design of the HELP study extension. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:36 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

Banerji A, Manning ME, Martinez-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 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.

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, Nothhaft 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

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 anBernstein 2018,

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 Jacobs 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 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).

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). Maurer 2018,

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)

Riedl M, Bernsterin J, Yang W, Longhurst H, Magerl M, Hebert J, Shennak M, MartinezSaguer I. Lanadelumab reduces HAE attack rate: interim findings from the HELP OpenLabel Extension Study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 121 (2018) S22-S62 (P168).

Riedl M, Bernsterin J, Yang W, Longhurst H, Magerl M, Hebert J, Shennak M, MartinezSaguer I. Lanadelumab reduces HAE attack rate: interim findings from the HELP OpenLabel Extension Study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 121 (2018) S22-S62 (P168).

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 Tachdjian 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.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ASCIA 2020

Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. Position Paper on Hereditary Angioedema (HAE). Dostęp on-line pod adresem: <https://www.allergy.org.au/hp/papers/hereditary-angioedema>
Data ostatniego dostępu: 20.05.2020 r.

PTA 2018

Porębski G, Gocki J, Juchacz A, Kucharczyk A, Matuszewski T, Olejniczak K, Sokołowska M, Stobiecki M, Trębas-Pietras E, Obtułowicz K. Postępowanie we dziedzicznym obrzęku naczyń ruchomym z niedoboru inhibitora C1 – stanowisko Sekcji HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Część II: leczenie

i zapobieganie napadom, monitorowanie choroby i postępowanie w sytuacjach szczególnych. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2018; 5(2): 109–120

- ESID/ERNRITA 2020** Brodzki N, Frazer-Abel A, Grumach AS, Kirschfink M, Litzman J, Perez E, Seppänen MRJ, Sullivan KE, Jolles S. European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. *J Clin Immunol.* 2020 Feb 17
- CHAN 2019** Betschel S, Badiou J, Binkley K, Hébert J, Kanani A, Keith P, Lacuesta G, Yang B, AygörenPürsün E, Bernstein J, Bork K, Caballero T, Cicardi M, Craig T, Farkas H, Longhurst H, Zuraw B, Boysen H, Borici-Mazi R, Bowen T, Dallas K, Dean J, Lang-Robertson K, Laramée B, Leith E, Mace S, McCusker C, Moote B, Poon MC, Ritchie B, Stark D, Sussman G, Wasserman S. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2014; 10(1):50
- GASMS 2019** German Association of Scientific Medical Societies. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo J Int* 2019; 28:16–29.
- WAO/EAAC 2018** Maurer M, Magerl M, Ansoategui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, Bowen T, Boysen HB, Farkas H, Grumach AS, Hide M, Katelaris C, Lockey R, Longhurst H, Lumry WR, Martinez-Saguer I, Moldovan D, Nast A, Pawankar R, Potter P, Riedl M, Ritchie B, Rosenwasser L, Sánchez-Borges M, Zhi Y, Zuraw B, Craig T. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. *World Allergy Organization Journal.* 2018;11(1):5. doi:10.1186/s40413-017-01801.
- Farkas 2017** Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, Germenis AE, Grumach AS, Luczay A, Varga L, Zanichelli A; HAWK. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2017;72(2): 300–313.
- HAEA/MAB 2016** Frank MM, Zuraw B, Banerji A, Bernstein JA, Craig T, Busse P, Christiansen S, DavisLorton M, Li HH, Lumry WR, Riedl M; US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board. Management of Children With Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. *Pediatrics.* 2016; 138(5):e20160575.
- FNCA 2015** Bouillet L, Lehmann A, Gompel A, Boccon-Godol I, Launay D, Fain O; CREAK. Traitements des angioedèmes héréditaires: recommandations du centre de référence national des angioedèmes (consensus 2014 de Bordeaux). *Presse Med.* 2015;44(5):526-32. Data ostatniego dostępu: 20.05.2020r.
- Longhursts 2015** Longhurst HJ, Tarzi MD, Ashworth F, Bethune C, Cale C, Dempster J, Gompels M, Jolles S, Seneviratne S, Symons C, Price A, Edgar D. C1 inhibitor deficiency: 2014 United Kingdom Consensus Document. *Clin Exp Immunol.* 2015;180(3):475-83.
- NMG 2014** Azzam R, Boutros J, Irani C. HEREDITARY ANGIOEDEMA A Literature Review and National Management Guidelines. *J Med Liban* 2015 ; 63(2): 97-101
- HAIWG 2014** Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, Caballero T, Farkas H, Grumach A, Kaplan AP, Riedl MA, Triggiani M, Zanichelli A, Zuraw B; HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* 2014;69(5):602-16.
- JACR 2012** Horiuchi T, Ohi H, Ohsawa I, Fujita T, Matsushita M, Okada N, Seya T, Yamamoto T, Endo Y, Hatanaka M, Wakamiya N, Mizuno M, Nakao M, Okada H, Tsukamoto H, Matsumoto M, Inoue N, Nonaka M, Kinoshita T; Japanese Association for Complement Research. Guideline for Hereditary Angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research - Secondary Publication. *Allergology International* 2012; 61(4):559562

Pozostałe publikacje

- ChPL Cinryze** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cinryze
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cinryze>
- ChPL Takhzyro** Charakterystyka Produktu Leczniczego Takhzyro
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/takhzyro>