



***Analiza kliniczna dla produktu
leczniczego Berinert 2000/3000
w zapobieganiu napadom
nawracającego wrodzonego obrzęku
naczynioruchowego u młodzieży
i pacjentów dorosłych z niedoborem
inhibitora C1-esterazy***

Styczeń 2022

Aktualizacja: Luty 2023

Wersja 2.0

Analizę przeprowadzono na zlecenie:

CSL Behring sp. z o.o.
ul. A. Branickiego 17
02-972 Warszawa

Wykonawca opracowania:

EconMed Europe Sp. z o.o.
ul. Królewska 21
32-087 Wola Zachariaszowska
www.econmed.eu

Autorzy:

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

Data zakończenia opracowania:

Pierwotna analiza - **Styczeń 2022 r.**

Uzupełnienie analizy zgodnie z otrzymanymi Uwagami do Minimalnych Wymagań (zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r.) – **Luty 2023 r.**

Konflikt interesów:

Autorzy raportu deklarują brak konfliktu interesów.

Spis treści

1.	Streszczenie	9
2.	Cel analizy	15
3.	Metodyka	16
3.1.	Schemat przeprowadzenia analizy	16
3.2.	Pytanie kliniczne	16
3.3.	Wyszukiwanie i źródła danych	18
3.3.1.	Badania wtórne	18
3.3.2.	Badania pierwotne	18
3.4.	Selekcja badań	19
3.5.	Ekstrakcja danych	20
3.6.	Ocena jakości badań	20
3.6.1.	Badania wtórne	20
3.6.2.	Badania pierwotne	21
3.7.	Synteza danych	21
3.7.1.	Porównanie bezpośrednie	21
3.7.2.	Porównanie pośrednie	22
4.	Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	23
5.	Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	24
6.	COMPACT – porównanie Berinert 2000/3000 versus placebo	28
6.1.	Charakterystyka badania	28
6.1.1.	Metodyka	28
6.1.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia	31
6.1.3.	Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów	32
6.1.4.	Charakterystyka interwencji	33
6.2.	Skuteczność kliniczna	34
6.2.1.	Znormalizowana liczba napadów HAE/miesiąc	34
6.2.2.	Procentowe zmniejszenie liczby napadów HAE	35
6.2.3.	Odpowiedź na leczenie – zmniejszenie liczby napadów HAE o $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$ względem placebo	35
6.2.4.	Znormalizowana liczba zastosowań leczenia ratunkowego/miesiąc	36
6.2.5.	Zmniejszenie liczby zastosowań leczenia ratunkowego	37
6.2.6.	Liczba dni z objawami HAE/miesiąc	37
6.2.7.	Nasilenie napadów HAE	37

6.2.8.	Liczba pacjentów bez napadów HAE	38
6.2.9.	Liczba pacjentów z napadami HAE wg stopnia nasilenia	38
6.2.10.	Zmniejszenie liczby napadów HAE do <1 w okresie 4 tygodni	39
6.2.11.	Znormalizowana czasowo suma stopnia nasilenia objawów HAE	39
6.2.12.	Znormalizowana czasowo suma stopnia nasilenia objawów HAE i stosowania leczenia ratunkowego.....	39
6.2.13.	Czas trwania napadów HAE (dni)	40
6.2.14.	Liczba napadów HAE wg umiejscowienia	40
6.2.15.	Leczenie napadów HAE	41
6.2.16.	Liczba napadów HAE leczonych doraźnie	42
6.2.17.	Wczesna odpowiedź na leczenie	42
6.3.	Jakość życia	43
6.3.1.	Zmiana względem wartości wyjściowych dla kwestionariuszy EQ-5D, HADS, WPAI, TSQM.....	43
6.4.	Bezpieczeństwo.....	44
6.4.1.	Zdarzenia niepożądane	45
6.4.2.	Zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie występujące u ≥5% pacjentów	46
6.4.3.	Wytypowane AEs – reakcje w miejscu podania – dane szczegółowe	46
6.4.4.	Niewytypowane AEs – dane szczegółowe.....	47
6.4.5.	Odsetek iniekcji prowadzących do ≥1 reakcji w miejscu podania.....	48
6.4.6.	Immunogenność.....	48
6.4.7.	Utrata pacjentów z badania	48
7.	HELP – porównanie Takhzyro vs placebo	50
7.1.	Charakterystyka badania	50
7.1.1.	Metodyka	50
7.1.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia	52
7.1.3.	Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów.....	53
7.1.4.	Charakterystyka interwencji.....	54
7.2.	Skuteczność kliniczna.....	55
7.3.	Jakość życia	69
7.4.	Bezpieczeństwo.....	73
8.	Porównanie pośrednie Berinert 2000/3000 vs Takhzyro	80
8.1.	Analiza wykonalności porównania pośredniego	80
8.1.1.	Analiza heterogeniczności.....	80
8.1.2.	Porównanie pośrednie C1-INH 60 IU SC vs LANA wg danych literaturowych	87

8.1.3.	Podsumowanie.....	88
8.1.4.	Dane kliniczne na potrzeby analizy ekonomicznej.....	88
8.2.	Wyniki porównania pośredniego C1-INH 60 IU SC vs LANA	89
8.2.1.	Zestawienie jakościowe.....	89
8.2.2.	Podsumowanie.....	91
9.	Dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa (COMPACT OLE)	92
9.1.	Charakterystyka badania	92
9.1.1.	Metodyka	92
9.1.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia	95
9.1.3.	Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów.....	95
9.1.4.	Charakterystyka interwencji.....	96
9.2.	Skuteczność kliniczna.....	97
9.3.	Jakość życia	105
9.3.1.	Zmiana względem wartości wyjściowych dla kwestionariuszy EQ-5D, HADS, WPAI, TSQM.....	105
9.3.2.	Odsetek pacjentów z poprawą względem wartości wyjściowych $\geq$ MCID dla kwestionariuszy EQ-5D, HADS, WPAI, TSQM	106
9.4.	Bezpieczeństwo.....	107
9.4.1.	Zdarzenia niepożądane.....	107
9.4.2.	Zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie występujące u $\geq 5\%$ pacjentów.....	109
9.4.3.	Reakcje w miejscu podania – liczba zdarzeń/iniekcja.....	110
9.4.4.	Reakcje w miejscu podania – odsetek iniekcji prowadzących do ≥ 1 reakcji w miejscu podania.....	110
9.4.5.	Utrata pacjentów z badania	111
		111
		113
11.	Poszerzona ocena bezpieczeństwa	119
11.1.	Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL).....	119
11.2.	URPL, EMA oraz FDA	121
12.	Dyskusja.....	122
13.	Ograniczenia	131
14.	Wnioski.....	135
15.	Załączniki	136
15.1.	Strategia wyszukiwania.....	136

15.2.	Diagram wyszukiwania publikacji – PRISMA	139
15.3.	Formularze ekstrakcji danych	140
15.4.	Kwestionariusz oceny przeglądów systematycznych – AMSTAR 2.....	142
15.5.	Narzędzie <i>Cochrane Collaboration</i> do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT.....	143
15.6.	Zidentyfikowane badania wtórne.....	144
15.7.	Ocena jakości przeglądów systematycznych	145
15.8.	Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy.....	146
15.9.	Charakterystyka punktów końcowych	149
15.10.	Badanie COMPACT – dodatkowe dane dla dawki C1-INH 40 IU SC	154
15.11.	Badanie HELP – dodatkowe dane z zakresu skuteczności.....	159
15.11.1.	Skuteczność kliniczna lanadelumabu w okresie run-in w badaniu HELP ...	159
15.11.2.	Liczba napadów HAE/miesiąc – analizy dodatkowe.....	161
15.12.	Porównanie pośrednie C1-INH SC 60 IU vs LANA – dane literaturowe	163
15.12.1.	Raport EMA 2018	163
15.12.2.	<i>Fridman 2020</i>	164
16.	Bibliografia.....	165
16.1.	Metodyka	165
16.2.	Badania wtórne włączone do analizy klinicznej.....	165
16.3.	Badania pierwotne włączone do analizy klinicznej	166
16.4.	Porównanie pośrednie	168
16.5.		169
16.6.	Dyskusja, ograniczenia	169
16.7.	Publikacje wykluczone na etapie selekcji pełnych tekstów.....	171
17.	Spis tabel.....	176
18.	Spis ilustracji	183

Indeks skrótów

ADR	<i>Adverse Drug Reaction</i>
AMSTAR	<i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i>
AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AE-QoL	<i>Angioedema Quality of Life Questionnaire</i>
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APTT	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. <i>activated partial thromboplastin time</i>)
APD	Analiza problemu decyzyjnego
BD	Brak danych
BMI	Indeks masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
C1-INH	Inhibitor C1-esterazy (ang. <i>C1-esterase inhibitor</i>)
CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
COMPACT	<i>Clinical Study for Optimal Management of Preventing Angioedema with Low-volume Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy</i>
COMPACT OLE	<i>Clinical Study for Optimal Management of Preventing Angioedema with Low-volume Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy Open Label Extension</i>
DARE	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
DSMB	<i>Data Safety Monitoring Board</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
EOS	Zakończenie badania (ang. <i>end of study</i>)
EQ-5D	<i>European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire</i>
EU CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HADS	<i>Hospital anxiety and Depression Scale</i>
HAE	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. <i>hereditary angioedema</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i>)
HIV	Ludzki wirus upośledzenia odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HR	Iloraz hazardów (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HSV	Użyteczność stanu zdrowia (ang. <i>health state utility</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IGART	<i>Investigator Global Assessment of Response to Therapy</i>
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>Intention to treat</i>)
IU	Jednostka międzynarodowa (ang. <i>international unit</i>)
IWRS	<i>Interactive Web Response Systems</i>

IVRS	<i>Interactive Voice Response Systems</i>
IQR	Rozstęp ćwiartkowy (ang. <i>interquartile range</i>)
LANA	Lanadelumab
LS	Metoda najmniejszych kwadratów
LSMD	Różnice średnich obliczane metodą najmniejszych kwadratów (ang. <i>least squares mean difference</i>)
MCID	Minimalna różnica istotna klinicznie (ang. <i>minimal clinically important difference</i>)
MD	Różnice średnich zmian (ang. <i>mean difference</i>)
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
N	Liczba analizowanych pacjentów
n	Liczba pacjentów ze zdarzeniem
nE	Liczba zdarzeń
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. <i>Number needed to harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (ang. <i>Number needed to treat</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>population</i>), Interwencja (ang. <i>intervention</i>), Komparator (ang. <i>comparator</i>), Punkty Końcowe (ang. <i>outcomes</i>), Typy badań (ang. <i>study</i>)
PLC	Placebo
PRISMA	<i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses</i>
QoL	Jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
RB	Korzyść względna (ang. <i>relative benefit</i>)
RCT	Randomizowane badanie z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SAF	Populacja, w której oceniono bezpieczeństwo (ang. <i>Safety population</i>)
SC	Iniekcja podskórna (ang. <i>subcutaneous</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SGART	<i>Subject Global Assessment of Response to Therapy</i>
TEAE	Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
TP	Okres leczenia (ang. <i>treatment period</i>)
TPA	<i>Tipping Point Analysis</i>
TQSM	<i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i>
TRAE	Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse event</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i>)
WPAI	<i>Work Productivity and Activity Impairment</i>

1. Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy klinicznej (AKL) jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Berinert 2000/3000 w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1-esterazy w porównaniu do braku profilaktyki długoterminowej napadów HAE (placebo) oraz lanadelumabu (Takhzyro) (aktualna praktyka kliniczna).

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy CSL Behring sp. z o.o.

Metodyka

Analiza kliniczna została przeprowadzona w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z Wytocznymi HTA oraz obowiązującymi w Polsce regulacjami prawnymi dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację (tzw. „minimalne wymagania”).

Pytanie kliniczne zostało sformułowane zgodnie z metodyką PICOS:

- **Populacja:** młodzież i pacjenci dorośli z nawracającymi napadami wrodzonego obrzęku naczynioruchowego związanego z niedoborem inhibitora C1-esterazy;
- **Interwencja:** Berinert 2000/3000 w zapobieganiu napadom HAE w dawkowaniu zgodnym z ChPL;
- **Komparator:** brak profilaktyki napadów HAE (placebo), lanadelumab (Takhzyro);
- **Punkty końcowe:** skuteczność (przeżycie; liczba i nasilenie ataków HAE, stosowanie leczenia ratunkowego; odpowiedź na leczenie; brak występowania ataków HAE, jakość życia) i bezpieczeństwo;
- **Typy badania:** badania kliniczne z randomizacją (RCT), a w przypadku ich nieodnalezienia – badania bez randomizacji z grupą kontrolną; badania obserwacyjne;
- **Typ publikacji:** badania opublikowane w formie pełnotekstowej i doniesień konferencyjnych;
- **Język:** prace opublikowane w j. polskim i angielskim.

Przegląd systematyczny został przeprowadzony wg metodologii zalecanej przez *Cochrane Collaboration*. W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy *MEDLINE*, *EMBASE*, *Cochrane Library* oraz rejestry badań klinicznych w celu odnalezienia nieopublikowanych badań spełniających kryteria włączenia. Wiarygodność badań RCT oceniano za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration*. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiono w postaci RR (ryzyko względne) lub RB (korzyść względna) wraz z 95% CI (przedział ufności) oraz wartością p-value.

Dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla RR/RB wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to*

harm) z 95% CI. Dane ciągle oceniano jako różnice średnich zmian (MD) wraz z 95% CI oraz p-value.

Możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego została poprzedzona oceną heterogeniczności klinicznej i metodycznej pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. Z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, wyniki przedstawiono w postaci zestawienia jakościowego.

Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Włączeniu do analizy podlegały aktualne przeglądy systematyczne opublikowane w postaci pełnych tekstów w języku polskim i angielskim. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 przeglądy systematyczne: *Rosie-Schumacher 2021*, *Burnham 2020* oraz *Nicola 2019*.

Pytanie kliniczne obejmujące skuteczność i bezpieczeństwo C1-INH (inhibitor C1-esterazy) w profilaktyce długoterminowej napadów HAE (wrodzony obrzęk naczynioruchowy) było przedmiotem analizy niewielu przeglądów systematycznych, a dostępne prace przeglądowe cechuje niska jakość. Zidentyfikowane przeglądy systematyczne wskazują C1-INH do podawania podskórnego jako skuteczną i bezpieczną metodę profilaktyki długoterminowej napadów HAE.

Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Do analizy głównej włączono 25 publikacji opisujących wyniki dwóch zidentyfikowanych randomizowanych badań klinicznych:

- COMPACT, porównujące C1-INH 60 IU SC vs C1-INH 40 IU SC vs PLC (Longhurst 2017 – jako publikacja główna);
- HELP, porównanie LANA 300 mg/2wk vs LANA 300 mg/4wk vs LANA 150 mg/4wk vs PLC (Banerji 2018 – jako publikacja główna)

Do poszerzonej oceny skuteczności i bezpieczeństwa włączono dodatkowo 11 publikacji opisujących badanie fazy rozszerzonej **COMPACT OLE**, porównujące C1-INH SC w dawce 60 IU oraz 40 IU (*Craig 2019* – jako publikacja główna) a także [REDACTED]

COMPACT – porównanie Berinert 2000/3000 vs placebo

Ocenę skuteczności klinicznej, jakości życia oraz bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT, uwzględniając wyniki dla ramienia pacjentów leczonych zgodnie z ChPL tj. w grupie C1-INH 60 IU SC (versus *low volume placebo*). Korzystano z danych raportowanych w publikacjach źródłowych, w przypadku ich braku dokonywano obliczeń własnych.

Charakterystyka badania

Zidentyfikowano wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie 3 fazy COMPACT (NCT01912456), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania C1-INH w podaniu

podskórnym (dawka 40 IU oraz 60 IU) względem placebo w profilaktyce długoterminowej napadów HAE w populacji 90 pacjentów w wieku ≥ 12 lat z HAE typu I lub II. Badanie przeprowadzono w schemacie grup naprzemiennych, obejmującym 16-tygodniowy okres leczenia.

Oceniano w nim skuteczność stosowania C1-INH w zakresie liczby napadów HAE (pierwszorzędowy punkt końcowy), odpowiedzi na leczenie, stosowania leczenia ratunkowego oraz bezpieczeństwa (drugorzędowe punkty końcowe).

Badanie cechowało się wysoką wiarygodnością ocenianą za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration*. Ryzyko błędu systematycznego we wszystkich domenach skali zostało ocenione jako niskie.

Włączenie pacjentów do badania i randomizację poprzedzał 8-tygodniowy okres *run-in*, do którego włączono pacjentów w wieku ≥ 12 lat, z diagnozą HAE typu I lub II związaną z niedoborem C1-INH, u których występowały ≥ 4 napady HAE przez okres 2 miesięcy podczas 3 miesięcy poprzedzających screening. Następnie, do badania włączano pacjentów z ≥ 2 napadami HAE w okresie kolejnych 4 tygodni lub ≥ 1 napadem w pierwszych 2 tygodniach okresu *run-in*.

Skuteczność kliniczna

Podczas 14-tygodniowego okresu obserwacji, odnotowano łącznie 71 napadów HAE w grupie leczonej C1-INH 60 IU SC oraz 472 napadów w grupie placebo. Wśród pacjentów leczonych podskórnym C1-INH 60 IU nie odnotowano napadów HAE o ciężkim nasileniu a przeważająca liczba napadów miała łagodny przebieg. W grupie placebo dominowały napady umiarkowane.

Odnosnie kontroli napadów HAE, w grupie leczonej C1-INH 60 IU SC, odnotowano:

- Istotną statystycznie niższą znormalizowaną czasowo miesięczną liczbę napadów w porównaniu do placebo: -3,51; $p < 0,001$; mediana (średnia) zmniejszenia liczby napadów HAE względem placebo wynosiła 95% (84%).
- Zmniejszenie liczby napadów HAE o $\geq 50\%$ względem placebo wystąpiło u 90% pacjentów a o $\geq 70\%$ i $\geq 90\%$ raportowano dla odpowiednio 83% oraz 58% pacjentów.
- Istotnie statystycznie zmniejszyła się średnia miesięczna liczba dni z objawami HAE względem placebo: -5,90; $p < 0,001$, oraz średnie nasilenie napadów HAE: -0,30; $p = 0,007$.
- Istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo braku napadu HAE u pacjentów leczonych: 6,00; $p = 0,002$. Ryzyko wystąpienia napadu HAE było statystycznie niższe w grupie leczonej: 0,60; $p < 0,001$.
- Statystycznie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia napadu HAE o łagodnym nasileniu, w porównaniu do placebo, było w grupie leczonej: 8,00; $p = 0,045$. Leczenie za pomocą C1-INH 60 IU SC w porównaniu do placebo prowadziło do znamiennego zmniejszenia ryzyka występowania napadów HAE o ciężkim nasileniu: 0,13; $p < 0,001$.
- Zmniejszenie liczby napadów HAE do < 1 w okresie 4 tygodni wystąpiło u 71% pacjentów leczonych.
- Zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie sumy stopnia nasilenia objawów HAE: 0,38; $p < 0,001$.

- Czasy trwania napadów HAE w grupie leczonej i placebo były porównywalne: -0,06; $p < 0,733$.
- Nie odnotowano przypadków napadów HAE w obrębie krtani w grupie leczonej (prawdopodobieństwo takiego napadu było istotnie statystycznie niższe w porównaniu do placebo: 0,05; $p = 0,040$). Liczba napadów HAE w obrębach poza krtanią była porównywalna w obydwu grupach.
- Ochronne działanie podskórnego C1-INH 60 IU obserwowano już w pierwszych dwóch tygodniach leczenia, w dodatkowej analizie skuteczności, obejmującej okres wash-out (statystycznie istotnie niższe prawdopodobieństwo wystąpienia napadu HAE w porównaniu do placebo: 0,29; $p < 0,001$).

Leczenie z zastosowaniem C1-INH 60 IU SC miało pozytywny wpływ na zmniejszenie zastosowania leczenia doraźnego, co zostało potwierdzone w ocenie następujących punktów końcowych:

- Statystycznie istotne było zmniejszenie znormalizowanej czasowo miesięcznej liczby zastosowań leczenia ratunkowego w porównaniu do placebo: -3,57; $p < 0,001$; mediana (średnia) zmniejszenia liczby zastosowań leczenia ratunkowego względem placebo wynosiła 100% (89%) w grupie leczonej.
- Zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie sumy stopnia nasilenia objawów HAE i stosowania leczenia ratunkowego: 0,64; $p < 0,001$.
- $< 50\%$ napadów HAE występujących w grupie C1-INH 60 IU SC było leczonych doraźnie, podczas gdy w grupie placebo $> 75\%$ napadów wymagało leczenia ratunkowego (mediana: 0 vs 2,5)

Jakość życia

Poprawa jakości życia (QoL) względem placebo u pacjentów leczonych podskórnym C1-INH 60 IU była statystycznie istotna. Różnicę pomiędzy grupami terapeutycznymi dla średnich zmian względem wartości wyjściowych odnotowano dla następujących kwestionariuszy i domen: EQ-5D VAS, HADS depresja, WPAI prezentyzm, utrata wydajności pracy, pogorszenie aktywności, TQSM efektywność, satysfakcja ogólna.

Bezpieczeństwo

Profil bezpieczeństwa C1-INH 60 IU SC był porównywalny z placebo. W obydwu grupach ze zbliżoną częstością występowały zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie (głównie reakcje w miejscu podania, o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu). Również odsetek pacjentów z niewytypowanymi zdarzeniami niepożądanymi był porównywalny na przestrzeni obydwu grup.

W grupie pacjentów leczonych nie odnotowano przypadków zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych (AEs), ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAEs) ani zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Nie wystąpiły tam również żadne ciężkie niewytypowane zdarzenia niepożądane oraz u żadnego z pacjentów nie doszło do wytworzenia przeciwciał neutralizujących anti-C1-INH.

5% iniekcji C1-INH 60 IU SC oraz 6% iniekcji placebo prowadziło do wystąpienia co najmniej 1 reakcji w miejscu podania.

Odsetki pacjentów utraconych z badania były niewielkie i porównywalne między ramionami terapeutycznymi.

HELP – porównanie lanadelumabu vs placebo

Charakterystyka badania

Zidentyfikowano wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie 3 fazy (NCT02586805), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania LANA (dawka 300 mg/2wk, oraz 300 mg/4wk) względem placebo w profilaktyce długoterminowej napadów HAE w populacji 125 pacjentów w wieku ≥ 12 lat z HAE typu I lub II. Badanie obejmowało 26-tygodniowy okres leczenia

Wyniki

W badaniu odnotowano:

- Istotnie statystycznie niższą średnią miesięczną liczbę napadów HAE w obu grupach leczonych lanadelumabem w porównaniu do placebo we wszystkich okresach obserwacji oraz znacznie wyższą procentową redukcję liczby napadów.
- Średnia miesięczna liczba napadów HAE wymagająca leczenia ratunkowego w obu grupach leczonych była statystycznie istotnie niższa, podobnie jak ilość napadów o nasileniu ciężkim oraz średnia miesięczna liczba napadów zagrażających życiu.
- Istotnie statystycznie zmniejszenie w ramionach leczonych odsetka chorych wymagających zastosowania jakiegokolwiek leczenia na żądanie w czasie napadu oraz wymagających zastosowania jakiegokolwiek leczenia wspomagającego w trakcie całego badania.
- Zmniejszenie częstości ataków było większe przy każdym progu procentowym, na korzyść grup leczonych, podobnie jak prawdopodobieństwo braku ataku.
- Nastąpiła istotna statystycznie poprawa jakości życia pacjentów leczonych względem grupy placebo.
- Nie stwierdzono ciężkich TEAEs oraz zgonów a czasy trwania napadu HAE w grupach leczonych lanadelumabem i placebo nie różniły się istotnie.

Porównanie pośrednie – Berinert 2000/3000 vs lanadelumab

Badanie COMPACT porównujące podskórny Berinert 2000/3000 z placebo oraz badanie HELP porównujące lanadelumab z placebo poddano pośredniej analizie porównawczej.

Obydwa badania to randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe próby kliniczne fazy III, cechujące się niskim ryzykiem błędów systematycznych. W obu badaniach pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła średnia miesięczna liczba napadów HAE.

Istotne rozbieżności występują w zakresie schematu badania (cross-over vs grupy równoległe), okresu obserwacji (16 tygodni vs 26 tygodni) i wyjściowego stopnia nasilenia choroby. W wynikach grup kontrolnych obu badań występują też istotne rozbieżności w pierwszorzędowym punkcie końcowym: w badaniu COMPACT liczba napadów HAE w okresie obserwacji wyniosła 4,03, w badaniu HELP tylko 1,97. Ramiona referencyjne wykazywały istotne różnice również w stopniu nasilenia napadów: w badaniu COMPACT w grupie placebo pacjenci z ciężkimi napadami

stanowili 69% ogółu pacjentów z napadami HAE, w grupie PLC badania HELP ciężkie napady odnotowano u jedynie 34% pacjentów.

Profil zdarzeń niepożądanych obserwowanych w grupie referencyjnej obu badań można uznać za porównywalny.

W dostępnej literaturze zidentyfikowano próby porównania pośredniego badań COMPACT i HELP:

- Europejska Agencja ds. Leków (EMA) dokonała porównania pośredniego, którego wyniki sugerowały porównywalną efektywność kliniczną leków Berinert 2000/3000 oraz Takhzyro (choć były ograniczone różnicami na poziomie projektu, czasu trwania i analizy statystycznej wyników w obydwu badaniach);
- The Institute for Clinical and Economic Review (ICER) nie przeprowadził ilościowego porównania pośredniego uznając je za niemożliwe ze względu na istotną heterogeniczność kliniczną, niską liczebność populacji oraz różnice w metodologii badań;
- Doniesienie konferencyjne autorstwa Fridmanna z 2020 roku wskazało na zbliżoną skuteczność obydwu leków w zakresie profilaktyki długoterminowej (po standaryzacji metod analizy statystycznej obydwu badań). Zwróciło też uwagę na przewagę C1-INH nad lanadelumabem w zakresie redukcji bezwzględnej.

W związku z wykazanymi rozbieżnościami w rozpatrywanych badaniach (popartymi literaturą), w ramach niniejszej analizy ograniczono się wyłącznie do zestawienia wyników obu badań, bez wnioskowania o względnej skuteczności i bezpieczeństwie podskórnego C1-INH 60 IU oraz lanadelumabu.

Na podstawie analizy jakościowej danych zebranych w badaniach COMPACT oraz HELP, można wnioskować o porównywalnej skuteczności C1-INH 60 IU oraz lanadelumabu w zakresie zmniejszenia obciążenia pacjentów występowaniem napadów choroby.

Obie terapie wykazały przewagę nad placebo w zakresie efektywności klinicznej. Średnia miesięczna liczba napadów HAE dla C1-INH 60 IU SC wynosiła 0,52, dla lanadelumabu 300 mg/4wk - 0,53, natomiast nieco niższa była w ramieniu LANA 300 mg/2wk - 0,26. Średnie procentowe zmniejszenie liczby napadów HAE, odpowiedź na leczenie, nasilenie napadów HAE, czas trwania napadu HAE oraz odsetki pacjentów bez napadów HAE kształtowały się na bardzo podobnym poziomie.

C1-INH 60 IU SC wykazał niższą częstość występowania napadów HAE w obrębie krtani w porównaniu do lanadelumabu (0% vs 11% oraz 3% odpowiednio dla C1-INH 60 IU SC, LANA 300 mg/2wk, LANA 300 mg/4wk).

C1-INH 60 IU SC miał nieco wyższy wynik w wizualnej skali analogowej (VAS) dla kwestionariusza EQ-5D w porównaniu do lanadelumabu 300 mg/2wk oraz 300 mg/4wk (odpowiednio: 86,1 vs 83,2 i 82,5).

Zestawienie jakościowe wyników badań COMPACT oraz HELP sugeruje nieco mniej korzystny profil bezpieczeństwa lanadelumabu w porównaniu do C1-INH 60 IU SC, który charakteryzował się porównywalnym profilem bezpieczeństwa do placebo. Natomiast w badaniu HELP w ramieniu lanadelumabu 300 mg/2wk obserwowano istotnie statystycznie wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych

związanych z leczeniem oraz reakcji miejscowych (ból w miejscu iniekcji). W ramieniu lanadelumabu 300 mg/2wk oraz 300 mg/4wk w porównaniu do C1-INH 60 IU SC obserwowano wyższy odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi ogółem (96%, 86% vs 70%), związanymi z leczeniem (70%, 48% vs 35%), reakcjami miejscowymi (52%, 31% vs 35%), oraz ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (4%, 10% vs 0%). Ponadto, w badaniu HELP odnotowano występowanie przeciwciał przeciwko lekowi u 7-10% pacjentów leczonych lanadelumabem, podczas gdy w badaniu COMPACT u żadnego z pacjentów nie odnotowano tego rodzaju reakcji immunologicznej.

Podsumowując, zestawienie jakościowe wyników badań COMPACT (C1-INH 60 IU SC) i HELP (LANA 300 mg/2wk, LANA 300 mg/4wk) wskazuje na porównywalną skuteczność obu terapii w profilaktyce długoterminowej napadów HAE, przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa C1-INH 60 IU SC.

COMPACT OLE

Ocenę skuteczności klinicznej, jakości życia i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT, uwzględniając wyniki dla dawki C1-INH 60 IU SC. Korzystano z danych raportowanych w publikacjach źródłowych, w przypadku ich braku dokonywano obliczeń własnych.

Charakterystyka badania

Otwarte badanie fazy rozszerzonej, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania podskórnego C1-INH w dawkach 40 IU oraz 60 IU. Do badania włączono 126 pacjentów w wieku ≥ 6 lat, z diagnozą HAE typu I lub II i historią częstych napadów HAE. Badanie zostało przeprowadzone w schemacie grup równoległych i trwało 146 tygodni.

Bezpieczeństwo stosowania C1-INH w długim okresie obserwacji było pierwszorzędowym punktem końcowym natomiast liczba napadów, odpowiedź na leczenie oraz stosowanie leczenia ratunkowego to drugorzędowe punkty końcowe.

Badanie cechowało się umiarkowaną wiarygodnością ocenianą w skali *Cochrane Collaboration*: zastosowano w nim randomizację blokową ze stratyfikacją, niestety raportowane dane nie pozwoliły na jednoznaczną ocenę ryzyka błędu systematycznego. Brak zaślepienia zwiększył też ryzyko błędu detekcji. W pozostałych domenach ryzyko błędu było niskie.

Badanie miało charakter próby klinicznej z dostosowaniem dawki – w pierwszym etapie badania pacjenci z ≥ 12 napadami HAE/4 tygodnie kwalifikowali się do zwiększenia dawki o 20 IU/kg, do max. 80 IU/kg; w drugim etapie pacjenci z ≥ 3 napadami/8 tygodni kwalifikowali się do zwiększenia dawki.

Skuteczność kliniczna

Odnosnie napadów HAE, w grupie leczonej C1-INH 60 IU S.C. odnotowano:

- Średnia znormalizowana czasowo liczba napadów wynosiła 0,5 oraz 5,4, odpowiednio w perspektywie miesięcznej i rocznej.
- W analizie post-hoc fazy rozszerzonej badania, w pierwszych 6 miesiącach leczenia wolnych od

napadów HAE pozostawało 54% pacjentów leczonych. W kolejnych okresach obserwacji odnotowano tendencję rosnącą; w ostatnim uwzględnionym okresie obserwacji (31-35 miesięcy) wolnych od napadów pozostawało 100% pacjentów. Ogółem, wolnych od napadów HAE w okresie obserwacji pozostawało 44% pacjentów leczonych. W analizie skuteczności przeprowadzonej w skrajnych grupach wiekowych tj. dzieci i młodzieży oraz pacjentów starszych, odsetek chorych wolnych od napadów był nieco niższy niż w populacji ogólnej i wynosił odpowiednio 20% oraz 38%.

- W fazie rozszerzonej badania, brak napadów HAE obserwowano u 40% pacjentów leczonych. Niewielkie obciążenie napadami HAE (brak napadów lub napady o łagodnym nasileniu) występowało u 58% pacjentów. Napadów o ciężkim stopniu nasilenia doświadczało 9% pacjentów włączonych do badania. W fazie rozszerzonej badania, zmniejszenie liczby napadów do <1 /miesiąc i <1 /rok odnotowano odpowiednio u 86% i 49% pacjentów leczonych.
- W podgrupie pacjentów starszych zaobserwowano nieco gorszy efekt terapeutyczny w porównaniu do populacji ogólnej (zmniejszenie liczby napadów do <1 /miesiąc uzyskano u połowy pacjentów).
- Średnie znormalizowane czasowo zmniejszenie liczby napadów HAE względem wartości wyjściowych u pacjentów leczonych wynosiło -6,8, natomiast zmniejszenie liczby napadów HAE o $>50\%$ względem wartości wyjściowych odnotowano u 92% pacjentów leczonych.
- U pacjentów z częstymi napadami HAE (≥ 4 napady HAE w miesiącu) odnotowano odpowiedź na leczenie na poziomie efektów osiąganych w populacji ogólnej włączonej do badania; w podgrupie z wysokim obciążeniem chorobą (≥ 8 napadów HAE w miesiącu) oraz starszych chorych odnotowano nieco słabszą odpowiedź na leczenie w porównaniu do populacji ogólnej.
- Znormalizowana czasowo liczba dni z objawami HAE w miesiącu w grupie leczonej wynosiła średnio 0,7.
- Średnie procentowe zmniejszenie liczby napadów HAE w podgrupie dzieci i młodzieży wynosiło 93,8 %
- W fazie rozszerzonej badania, w grupie leczonej, 38% pacjentów doświadczyło przynajmniej 1 napadu HAE wymagającego leczenia. Ogółem odnotowano 371 napadów, spośród których 62% było leczonych doraźnie. Ciężkie napady HAE stanowiły 49% napadów leczonych doraźnie. 84% leczonych napadów wymagało zastosowania 1 leku przeciwobrzękowego.
- Średnia znormalizowana liczba zastosowań leczenia ratunkowego u pacjentów leczonych wynosiła odpowiednio 0,3 i 3,8 w perspektywie miesięcznej i rocznej.
- W analizie post-hoc fazy rozszerzonej badania, w pierwszych 6 miesiącach leczenia ratunkowego nie stosowało 64% pacjentów leczonych. W kolejnych okresach obserwacji odnotowano tendencję rosnącą; w ostatnim uwzględnionym okresie obserwacji (31-35 miesięcy) leczenia ratunkowego nie stosowało 100% pacjentów.
- W fazie rozszerzonej badania, leczenia ratunkowego przez okres 1 roku nie stosowało 62% pacjentów leczonych. U 67% pacjentów, leczenie ratunkowe

stosowano < 1-krotnie przez okres 1 roku (nieco lepszy efekt kliniczny w perspektywie rocznej zaobserwowano u pacjentów z częstymi napadami HAE, spośród których 69% nie stosowało leczenia ratunkowego przez okres roku).

Jakość życia

Istotna statystycznie poprawa jakości życia pacjentów leczonych względem wartości wyjściowych została odnotowana dla średnich zmian wyników kwestionariuszy EQ-5D (użyteczność (HSV), wizualna skala analogowa (VAS)), HADS (niepokój, depresja), WPAI (prezentyzm, pogorszenie aktywności, utrata wydajności pracy), TQSM (efektywność, satysfakcja) oraz median zmian dla TQSM (efektywność, satysfakcja)

W ramieniu leczonym, ≥30% pacjentów raportowało poprawę jakości życia względem wartości wyjściowych spełniającą kryteria minimalnej różnicy istotnej klinicznie (MCID) dla wszystkich analizowanych domen kwestionariuszy EQ-5D, HADS, WPAI (z wyjątkiem absenteizmu) oraz TQSM.

Bezpieczeństwo

Długoterminowe stosowanie C1-INH 60 IU SC cechował korzystny profil bezpieczeństwa. Większość AEs miała charakter łagodny (wśród zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie, najczęściej obserwowano zapalenie nosogardzieli oraz ból i zaczerwienienie w miejscu podania). W grupie leczonej nie było zgonów, przypadków ciężkich TRAEs, ciężkich reakcji w miejscu podania i reakcji anafilaktycznych.

W podgrupie dzieci i młodzieży, profil bezpieczeństwa był korzystniejszy w porównaniu do populacji ogólnej badania, w populacji starszych osób – zbieżny.

5,1% iniekcji C1-INH 60 IU SC prowadziło do wystąpienia co najmniej 1 reakcji w miejscu podania.

Odsetki pacjentów utraconych z badania były porównywalne między ramionami terapeutycznymi.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Poszerzona ocena bezpieczeństwa

Zestawienia zdarzeń niepożądanych zostało oparte na ChPL i wykonane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Dokonano przeszukania stron internetowych URPL, EMA i FDA oraz baz danych MEDLINE, EMBASE oraz *Cochrane Library* w celu wyszukania dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania C1-INH. Do analizy włączano badania pełnotekstowe opublikowane w języku angielskim.

W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa, do analizy włączono niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej długookresowe otwarte badanie fazy rozszerzonej COMPACT OLE a także 3 publikacje RWE, niespełniające kryteriów PICOS.

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL)

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należało zapalenie nosogardzieli oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Berinert w grupie dzieci i młodzieży oraz w grupie pacjentów w podeszłym wieku był zgodny z ogólnymi wynikami dotyczącymi bezpieczeństwa.

URPL, EMA, FDA

Nie zidentyfikowano żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego.

Wnioski

Nowe podejście do leczenia wrodzonego obrzęku naczynioruchowego zakłada stosowanie długoterminowego leczenia zapobiegawczego, które nie pozwala na wystąpienie objawów choroby. Światowe standardy leczenia pacjentów z HAE mówią o tym, że profilaktyka długoterminowa powinna dominować nad leczeniem doraźnym.

Wśród pacjentów polskich istnieje niezaspokojona potrzeba w zakresie rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów choroby. Leczenie długoterminowe napadów HAE za pomocą podskórnego inhibitora C1-esterazy jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną, co zostało udowodnione w perspektywie krótko- i długookresowej w wysokiej wiarygodności badaniach klinicznych z randomizacją. Również w grupie kobiet w ciąży, dla których trudno o skuteczną terapię, wyniki leku Berinert przynoszą obiecujące dane.

W porównaniu do profilaktyki długoterminowej za pomocą Takhyro, Berinert 2000/3000 wykazuje zbliżoną skuteczność, przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa.

Objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Berinert 2000/3000 w leczeniu HAE zapewni chorym dostęp do optymalnego leczenia. Wprowadzenie refundacji leku Berinert 2000/3000 w zapobieganiu napadom nawracającego HAE umożliwiłoby istotną poprawę w zakresie częstości napadów HAE oraz jakości

życia pacjentów, co może mieć przełożenie na zmniejszenie obciążenia ekonomicznego związanego z HAE dla płatnika publicznego.

2. Cel analizy

Pierwotna analiza została wykonana na zlecenie CSL Behring Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych: Berinert® 2000 (kod EAN: 5909991363017) i Berinert® 3000 (kod EAN: 5909991363048) jako profilaktyki długoterminowej w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u młodzieży i pacjentów dorosłych [REDACTED] z niedoborem inhibitora C1-esterazy. Analizę C1-INH wykonywano w porównaniu do braku profilaktyki długoterminowej (placebo) oraz lanadelumabu (aktualna praktyka kliniczna).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo w odniesieniu do wskazanych w piśmie z dnia 20 stycznia 2023 r. niezgodności względem minimalnych wymagań (zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 8 stycznia 2021 r.) pierwotną wersję analizy rozszerzono i uaktualniono w następujący sposób:

- [REDACTED]
- Wyjaśniono zasadność oparcia analizy ekonomicznej na danych klinicznych pochodzących z doniesienia konferencyjnego *Fridman 2020*;
 - Uaktualniono fragmenty dotyczące uzgodnionej wersji programu lekowego.

3. Metodyka

3.1. Schemat przeprowadzenia analizy

Analiza kliniczna została przeprowadzona w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z Wytycznymi HTA [1] oraz obowiązującymi w Polsce regulacjami prawnymi dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację (tzw. „minimalne wymagania”) [3] wg poniższego schematu:

- Określenie kryteriów włączenia badań do przeglądu systematycznego (PICOS),
- Przeprowadzenie wyszukiwania badań w bibliograficznych bazach danych oraz innych źródłach informacji,
- Selekcja badań w oparciu o tytuły/abstrakty, a następnie pełne teksty publikacji,
- Ekstrakcja danych,
- Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy,
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej,
- Synteza jakościowa i/lub ilościowa (meta-analiza),
- Prezentacja wyników zgodnie z wytycznymi PRISMA [8],
- Przedstawienie ograniczeń analizy oraz dostępnych danych,
- Dyskusja uzyskanych wyników,
- Przedstawienie wniosków końcowych.

Przegląd systematyczny został przeprowadzony wg metodologii zalecanej przez *Cochrane Collaboration* [4].

3.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Berinert 2000/3000, będącym podskórnym inhibitorem C1-esterazy (C1-INH) w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i pacjentów dorosłych [REDACTED] z niedoborem inhibitora C1-esterazy w porównaniu do braku profilaktyki długoterminowej i lanadelumabu (Tabela 1).

Tabela 1. Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
Interwencja	Berinert 2000/3000 w zapobieganiu napadom HAE w dawkowaniu zgodnym z ChPL		- Doraźne leczenie napadów HAE - Profilaktyka przedzabiegowa - Dawkowanie niezgodne z ChPL
Komparator	<i>Porównanie bezpośrednie</i>	<i>Porównanie pośrednie</i>	Komparator inny niż sprecyzowany w kryteriach włączenia
	Brak profilaktyki napadów HAE (placebo)	Lanadelumab (Takhzyro) we wskazaniu i dawkowaniu zgodnym z programem lekowym	
Punkty końcowe	Skuteczność: - Przeżycie; - Liczba i nasilenie ataków HAE, - Stosowanie leczenia ratunkowego; - Odpowiedź na leczenie; - Brak występowania ataków HAE (np. liczba pacjentów bez ataku HAE, liczba dni bez ataku, czas do pierwszego ataku); - Jakość życia. Bezpieczeństwo: - Zgony; - Zdarzenia niepożądane (np. ciężkie zdarzenia niepożądane); - Wycofanie/utrata z badania.		Farmakokinetyka, farmakodynamika
Typ badań*	- Badania kliniczne z randomizacją (RCT), bez randomizacji z grupą kontrolną - Badania obserwacyjne		- Opisy przypadków, badania wtórne (prace przeglądowe etc.), listy, komentarze - Badania in vitro, badania na zwierzętach
Typ publikacji	Brak ograniczeń – publikacje pełnotekstowe i doniesienia konferencyjne		–
Język	Prace opublikowane w j. polskim i angielskim		Prace opublikowane w innych językach

*W przypadku nieodnalezienia badań typu RCT - ze względu na rzadkość lezonego stanu klinicznego (choroba rzadka), rozważa się włączenie do analizy również badań o niższym poziomie wiarygodności tj. badań z grupą kontrolną bez randomizacji, badań obserwacyjnych.
ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; RTC – randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną.

[Redacted content]

3.3. Wyszukiwanie i źródła danych

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów. Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących punktów końcowych, typu badania oraz statusu publikacji, z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

W strategii wyszukiwania uwzględniono zarówno nazwę handlową produktu stosowaną w Europie (Berinert), jak i w USA (Haegarda).

Strategie wyszukiwania przedstawiono w Załączniku 15.1.

3.3.1. Badania wtórne

Zgodnie z Wytycznymi HTA [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące bazy danych:

- MEDLINE (via Ovid),
- EMBASE (via Ovid),
- *Cochrane Library – Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR).*

3.3.2. Badania pierwotne

W celu identyfikacji opublikowanych badań pierwotnych przeszukano następujące elektroniczne bazy danych:

- MEDLINE (via Ovid),
- EMBASE (via Ovid),
- *Cochrane Library – Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).*

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię zidentyfikowanych przeglądów systematycznych.

3.3.2.1. Badania nieopublikowane

W celu identyfikacji badań zakończonych z dostępnymi wynikami, ale nieopublikowanych przeprowadzono wyszukiwanie badań w dwóch rejestrach badań klinicznych – *ClinicalTrials.gov* oraz *European Clinical Trials Database*.

Strategie wyszukiwania przedstawiono w Załączniku 15.1.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 badania (6 rekordów) spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej (Tabela 2).

Tabela 2. Wyniki wyszukiwania w rejestrze badań klinicznych *ClinicalTrials.gov* i *European Clinical Trials Database*

Identyfikator NCT/ EudraCT	Status	Typ badania	Akronim	Cel badania	Porównanie	Przypisane publikacje
NCT01912456 EudraCT 2013-000916-10	Zakończone, dostępne wyniki	RCT, podwójnie zaślepione, faza 3, grupy naprzemienne (cross-over)	COMPACT	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa podskórnego podania C1-INH w zapobieganiu napadom HAE	C1-INH 40 IU SC vs C1-INH 60 IU SC vs PLC	Longhurst 2017, Li 2019
NCT02316353 EudraCT 2014-001054-42	Zakończone, dostępne wyniki	RCT, open-label, faza 3, grupy równoległe	COMPACT OLE	Długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa podskórnego podania C1-INH w zapobieganiu napadom HAE	C1-INH 40 IU SC vs C1-INH 60 IU SC	Craig 2019, Levy 2020, Levy 2020a, Lumry 2021
NCT02586805 EudraCT 2015-003943-20	Zakończone, dostępne wyniki	RCT, podwójnie zaślepione, faza 3, grupy równoległe	HELP	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DX-2930 w zapobieganiu ostrym napadom HAE typu I lub II	DX-2930 - 300mg/2wk vs DX-2930 - 300mg/4wk vs DX-2930 - 150mg/4wk vs PLC	Banerji 2019

Wymienione badania oraz publikacje przypisane przez rejestry badań klinicznych zostały włączone do analizy klinicznej. PLC – placebo; RCT – randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną; IU – jednostki międzynarodowe.

3.4. Selekcja badań

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji zakwalifikowanych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

Selekcja badań dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (KB, AL). Niezgodności pomiędzy analitykami rozwiązywano na drodze konsensusu. Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji badań.

3.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja została przeprowadzona przez dwóch niezależnych analityków (KB, AL), przy użyciu formularzy zamieszczonych w Załączniku 15.3. Niezgodności zostały rozstrzygane na zasadzie konsensusu.

3.6. Ocena jakości badań

3.6.1. Badania wtórne

Zgodnie wytycznymi AOTMiT [1], wiarygodność przeglądów systematycznych oceniano za pomocą skali AMSTAR 2 (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2*) [7]. Przyjęto następujące kryteria oceny:

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

Do kluczowych ograniczeń zaliczamy: brak rejestracji protokołu, nieadekwatna metodyka wyszukiwania, brak podanych przyczyn wykluczenia publikacji, brak oceny ryzyka błędu systematycznego, niepoprawna metodyka analizy ilościowej, brak uwzględnienia wiarygodności badań w interpretacji wyników przeglądu, brak oceny występowania błędu publikacji.

Formularz oceny wiarygodności przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 zamieszczono w Załączniku 15.4.

3.6.2. Badania pierwotne

Badania RCT oceniano za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (Załącznik 15.5), opierającego się na analizie występowania ryzyka błędu systematycznego w następujących aspektach:

- Błąd selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup (*allocation concealment*);
- Błąd przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie zaślepienia uczestników badania i personelu;
- Błąd detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie zaślepienia w ocenie punktów końcowych;
- Błąd związany utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie utraty/wykluczenia pacjentów z badania/analizy;
- Błąd raportowania (*reporting bias*) – ocena kompletności/ selektywności publikowania wyników (możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie istotnych);
- Inne źródła błędów – różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych (np. obecność okresu wypłukiwania i ryzyko efektu przeniesienia w badaniach grup naprzemiennych).

Wiarygodność wewnętrzna została oceniona niezależnie przez dwóch analityków (KB, AL). Wszelkie rozbieżności pomiędzy analitykami rozstrzygano na drodze konsensusu.

3.7. Synteza danych

3.7.1. Porównanie bezpośrednie

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiono w postaci ryzyka względnego (RR, ang. *relative risk*, *risk ratio*) lub korzyści względnej (RB, ang. *relative benefit*) wraz z 95% przedziałem ufności (CI, ang. *confidence interval*) oraz p-value.

Dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla RR/RB wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci *number needed to treat* (NNT) lub *number needed to harm* (NNH) z 95% CI.

Dane ciągle oceniano jako różnice średnich zmian (MD, ang. *mean difference*) wraz z 95% CI oraz p-value.

W pierwszej kolejności raportowano miary efektu interwencji obliczone przez autorów publikacji źródłowej; w dalszej kolejności, w przypadku braku dostępności wyników, dokonywano obliczeń własnych. Obliczenia wykonane zostały przy użyciu arkuszy kalkulacyjnych Microsoft Office Excel 2019.

3.7.2. Porównanie pośrednie

Możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego została poprzedzona oceną homogeniczności klinicznej i metodycznej pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne prace oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych, metodyki i definicji punktów końcowych. Porównano również wyniki uzyskane we wspólnej grupie referencyjnej.

Z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, wyniki przedstawiono w postaci zestawienia jakościowego.

4. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Zgodnie z wytycznymi HTA [1] należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych. Najwyższy poziom wiarygodności cechuje aktualne przeglądy systematyczne (z meta-analizą lub bez niej), odzwierciedlające analizowany problem kliniczny.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano bazy MEDLINE, EMBASE oraz *Cochrane Library*. Włączeniu do analizy podlegały przeglądy systematyczne opublikowane w postaci pełnych tekstów w języku polskim i angielskim.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono poniższe przeglądy systematyczne:

- *Rosie-Schumacher 2021* [14];
- *Burnham 2020* [15];
- *Nicola 2019* [13].

Pytanie kliniczne obejmujące skuteczność i bezpieczeństwo C1-INH w profilaktyce długoterminowej napadów HAE było przedmiotem analizy niewielu przeglądów systematycznych, a dostępne badania wtórne cechuje niska jakość. Zidentyfikowane przeglądy systematyczne wskazują C1-INH do podawania podskórnego jako skuteczną i bezpieczną metodę profilaktyki długoterminowej napadów HAE. Podskórna forma podania C1-INH wiąże się z uzyskiwaniem lepszych wyników zdrowotnych w porównaniu do podania dożylnego [14]. Ryzyko występowania zdarzeń zatorowo-zakrzepowych związanych z leczeniem za pomocą C1-INH zostało ocenione jako niskie; ich wystąpienie jest szczególnie mało prawdopodobne u pacjentów bez czynników ryzyka [15].

Szczegółowe omówienie zidentyfikowanych prac wtórnych oraz ocenę jakości przedstawiono w Załącznikach 15.6 oraz 15.7.

5. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wyszukiwania w bibliograficznych bazach informacji medycznej oraz rejestrach badań klinicznych odnaleziono łącznie 4 744 rekordów (Załącznik 15.2). Do analizy pełnotekstowej zakwalifikowano łącznie 88 publikacji badań pierwotnych, spośród których do analizy głównej włączono łącznie 25 publikacji (Tabela 3) opisujących wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych:

- C1-INH SC (Berinert 2000/3000):
 - **COMPACT**, porównanie C1-INH 60 IU SC vs C1-INH 40 IU SC vs PLC (11 publikacji),
- Lanadelumab (Takhzyro):
 - **HELP**, porównanie LANA 300 mg/2wk vs LANA 300 mg/4wk vs LANA 150 mg/4wk vs PLC (14 publikacji).

Dodatkowo, do poszerzonej oceny skuteczności i bezpieczeństwa włączono badanie fazy rozszerzonej COMPACT OLE, porównujące C1-INH 60 IU SC vs C1-INH 40 IU SC (11 publikacji, Tabela 4) które omówiono w Rozdziale 9 a

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie COMPACT

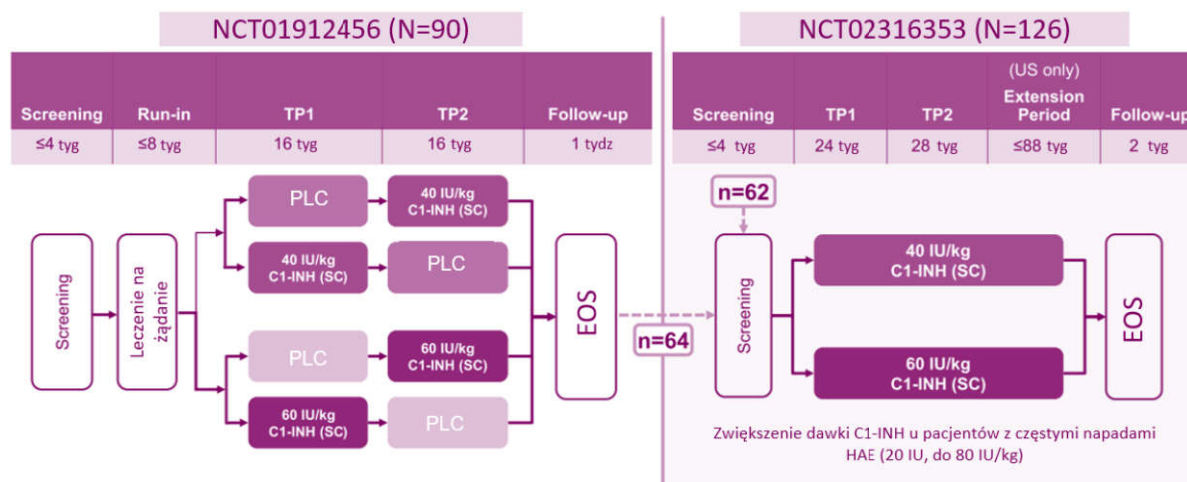
Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie COMPACT (*Clinical Study for Optimal Management of Preventing Angioedema With Low-volume Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy*, NCT01912456), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania podskórnego C1-INH w podaniu podskórnym (dawka 40 IU, 60 IU) względem placebo (PLC) w profilaktyce długoterminowej napadów HAE w populacji 90 pacjentów przeprowadzono w schemacie grup naprzemiennych (*cross-over*). Analiza skuteczności i bezpieczeństwa obejmowała okres 16 tygodni leczenia (Rysunek 1).

Badanie COMPACT OLE

Randomizowane, otwarte (*open label*) badanie fazy rozszerzonej (*extension*) do badania COMPACT (COMPACT OLE, *Clinical Study for Optimal Management of Preventing Angioedema with Low-volume Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy Open Label Extension*, NCT02316353), przeprowadzono w schemacie grup równoległych. Badanie oceniało długoterminową (146 tygodni) skuteczność i bezpieczeństwo stosowania C1-INH w podaniu podskórnym w dawce 40 IU oraz 60 IU. Do badania włączono łącznie 126 pacjentów z HAE, spośród których 64 uczestników ukończyło podwójnie zaślepienie badanie

COMPACT w schemacie grup naprzemiennych (Rysunek 1). Badanie COMPACT OLE dostarczyło cennych danych na temat wpływu wnioskowanej interwencji na kobiety w ciąży.

Rysunek 1. Projekt badania COMPACT (NCT01912456) [16] oraz COMPACT OLE (NCT02316353) [18]

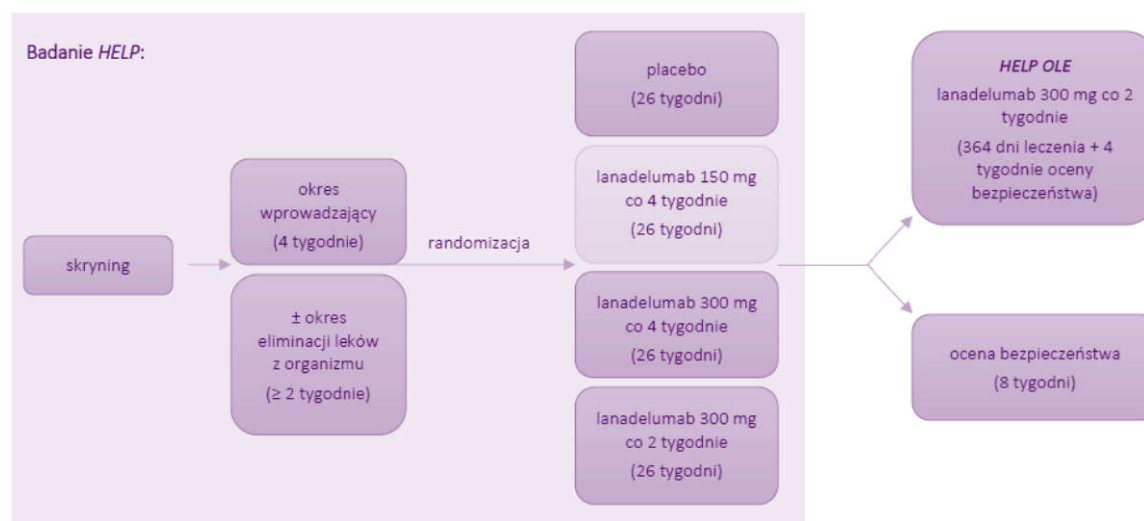


EOS – zakończenie badania; IU – jednostki międzynarodowe; n-liczba pacjentów; PLC – placebo; SC – podskórnienie; TP – okres leczenia

Badanie HELP

Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie HELP (*Hereditary Angioedema Long-term Prophylaxis*, NCT02586805), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lanadelumabu (300 mg co 2 tygodnie (300mg/2wk), 300 mg co 4 tygodnie (300 mg/4wk), 150 mg co 4 tygodnie (150 mg/4wk) względem placebo (PLC) w profilaktyce długoterminowej napadów HAE w populacji 125 pacjentów przeprowadzono w schemacie grup równoległych (Rysunek 2). Analiza skuteczności i bezpieczeństwa obejmowała okres 26 tygodni leczenia.

Rysunek 2. Projekt badania HELP (NCT02586805) [37]



Szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu przedstawiono w rozdziałach 6.1, 7.1 oraz 9.1.

Tabela 3. Lista publikacji włączonych do analizy głównej (COMPACT, HELP)

Badanie	Referencja	Typ analizy	Typ publikacji
C1-INH 60 IU SC (Berinert 2000/3000)			
COMPACT	Longhurst 2017 [16]	Publikacja główna	Pełnotekstowa
	NCT01912456 [17]	Rekord CT.gov	
	EudraCT 2013-000916-10 [20]	Rekord EudraCT	
	CSL830_3001 [36]	Protokół badania	
	Li 2018 [25]	Bezpieczeństwo	
	Lumry 2018 [23]	Jakość życia	
	Li 2019 [26]	Dodatkowe dane o skuteczności, analizy w podgrupach	Doniesienie konferencyjne
	Levy 2018 [29]	Dodatkowe dane o skuteczności	
	Riedl 2018 [33]	Dodatkowe dane o skuteczności, analizy w podgrupach (kobiety)	
	Lumry 2017 [27]	Dodatkowe dane o skuteczności	
	Tarzi 2017 [28]	Dodatkowe dane o skuteczności	
Lanadelumab (Takhzyro)			
HELP	Banerji 2018 [37]	Publikacja główna	Pełnotekstowa
	NCT02586805 [49]	Rekord CT.gov	
	EudraCT 2015-003943-20 [50]	Rekord EudraCT	
	Riedl 2020 [38]	Dodatkowe dane o skuteczności i bezpieczeństwie (dni 0-69, 70-182)	
	Lumry 2021 [39]	Jakość życia	
	Banerji 2018a [40]	Dodatkowe dane o skuteczności (okres obserwacji 70-182 dni)	Doniesienie konferencyjne
	Banerji 2019 [41]	Dodatkowe dane o skuteczności, analiza w podgrupach (płeć, wiek, masa ciała)	
	Busse 2019 [42]	Dodatkowe dane o skuteczności, analiza w podgrupach (wiek od ≥ 12 do < 18 lat)	
	Bernstein 2018 [43]	Dodatkowe dane o skuteczności (liczba napadów zagrażających życiu)	
	Cicardi 2019 [44]	Dodatkowe dane o skuteczności (częstość leczenia na żądanie)	
	Jain 2019 [45]	Dodatkowe dane o jakości życia	
	Johnston 2018 [46]	Dodatkowe dane o skuteczności, analiza w podgrupach (pacjenci wyjściowo stosujący rutynowe leczenie zapobiegawcze C1-INH)	
	Johnston 2018a [47]	Dodatkowe dane o bezpieczeństwie	
	Zanichelli 2018 [48]	Dodatkowe dane o skuteczności, analiza w podgrupach (BMI)	

Tabela 4. Lista publikacji włączonych do poszerzonej oceny skuteczności i bezpieczeństwa (COMPACT OLE)

Badanie	Referencja	Typ analizy	Typ publikacji
C1-INH 60 IU SC (Berinert 2000/3000)			
COMPACT OLE	<i>Craig 2019 [18]</i>	Publikacja główna	Pełnotekstowa
	<i>NCT02316353 [19]</i>	Rekord CT.gov	
	<i>EudraCT 2014-001054-42 [21]</i>	Rekord EudraCT	
	<i>CSL830_3002 [22]</i>	Protokół badania	
	<i>Lumry 2021 [24]</i>	Jakość życia	
	<i>Bernstein 2020 [35]</i>	Dodatkowe dane o skuteczności i bezpieczeństwie, analiza w podgrupach (pacjenci ≥65 lat)	
	<i>Levy 2020 [34]</i>	Dodatkowe dane o skuteczności i bezpieczeństwie, analiza w podgrupach (pacjenci ≤17 lat)	
	<i>Levy 2020a [51]</i>	Dodatkowe dane o skuteczności i bezpieczeństwie, analiza w podgrupach (kobiety w ciąży)	
	<i>Craig 2019a [31]</i>	Dodatkowe dane o skuteczności, analiza w podgrupach (pacjenci z USA, ≥4 napady HAE)	Doniesienie konferencyjne
	<i>Levy 2019 [30]</i>	Dodatkowe dane o skuteczności	
	<i>Zuraw 2019 [32]</i>	Dodatkowe dane o skuteczności, analiza w podgrupach (pacjenci z USA, ≥8 napadów HAE)	

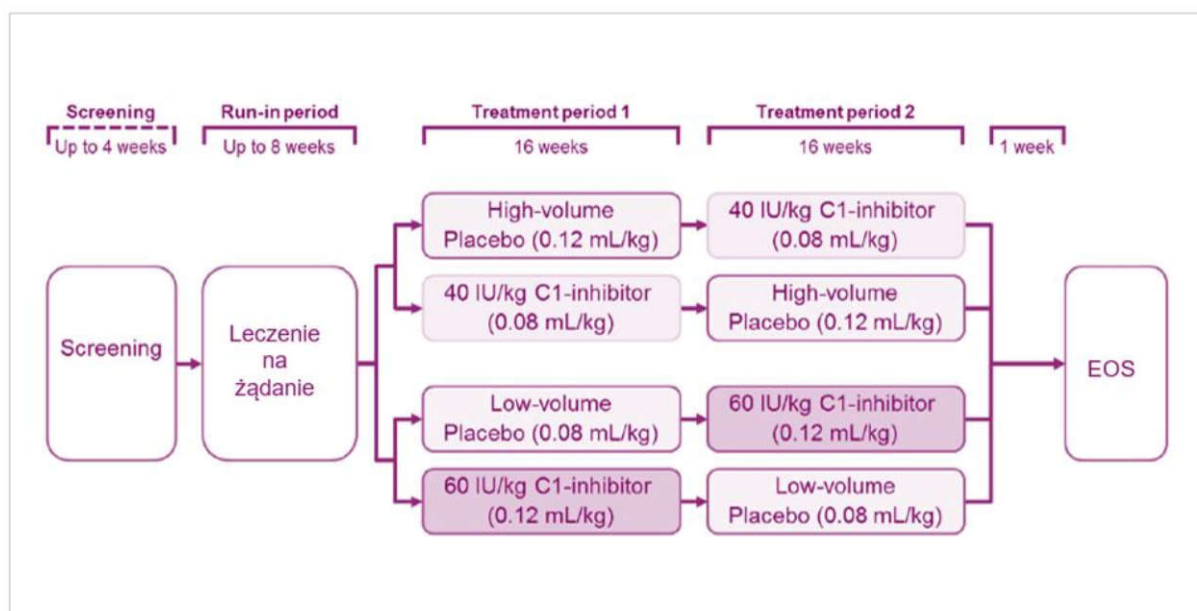
6. COMPACT – porównanie Berinert 2000/3000 versus placebo

6.1. Charakterystyka badania

6.1.1. Metodyka

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie 3 fazy COMPACT (NCT01912456), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania C1-INH w podaniu podskórnym (dawka 40 IU oraz 60 IU) względem placebo w profilaktyce długoterminowej napadów HAE w populacji 90 pacjentów w wieku ≥ 12 lat z HAE typu I lub II. Badanie przeprowadzono w schemacie grup naprzemiennych, obejmującym 16-tygodniowy okres leczenia (Rysunek 3).

Rysunek 3. Sekwencje leczenia w badaniu COMPACT (NCT01912456)



EOS – zakończenie badania; IU – jednostki międzynarodowe.

W ocenie skuteczności pod uwagę brano 14 tygodni leczenia (tydzień 3-16 każdego okresu leczenia); tygodnie 1-2 odpowiadały okresowi wypłukiwania (*wash-out*). Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono dla okresu leczenia 16 tygodni (Tabela 5).

W badaniu włączonym do analizy oceniano skuteczność stosowania C1-INH w zakresie liczby napadów HAE (pierwszorzędowy punkt końcowy), odpowiedzi na leczenie, stosowania leczenia ratunkowego oraz bezpieczeństwa (drugorzędowe punkty końcowe) (Załącznik 15.9).

Badanie cechowało się wysoką wiarygodnością ocenianą za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration*. Ryzyko błędu systematycznego we wszystkich domenach skali zostało ocenione jako niskie. W badaniu COMPACT zastosowano randomizację centralną, zaślepiono uczestników badania, personel oraz oceniających wyniki. Odsetki pacjentów utraconych

z badania były porównywalne we wszystkich ramionach terapeutycznych. Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich zrandomizowanych pacjentów, niezależnie od przyjmowania/nieprzyjmowania zaplanowanego leczenia (ITT, ang. *intention to treat*); bezpieczeństwo analizowano w populacji wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Wyniki dla punktów końcowych sprecyzowanych w protokole badania zostały opublikowane – ryzyko błędu związanego z selektywnym raportowaniem jest niskie. Nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego (Załącznik 15.8).

Tabela 5. Metodyka badania COMPACT

Badanie	COMPACT
Identyfikator badania/akronim	NCT01912456, EudraCT 2013-000916-10/ COMPACT, CSL830_3001
Publikacje	<u>Publikacja główna</u>: Longhurst 2017, NCT01912456, EudraCT 2013-000916-10 <u>Pozostałe publikacje</u>: CSL830_3001, Li 2018, Lumry 2018, Li 2019, Lumry 2017, Tarzi 2017, Levy 2018, Riedl 2018 Do analizy klinicznej włączono również wyniki fazy rozszerzonej (COMPACT OLE), opisane w Rozdziale 9.
Cel badania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa samodzielnego stosowania CSL830 w podaniu podskórnym (Berinert 2000/3000) w porównaniu do placebo w zapobieganiu napadom HAE
Sponsor	CSL Behring
Data rekrutacji	12.2013 - 10.2015
Liczba ośrodków, lokalizacja	Wieloośrodkowe (38 ośrodków: USA, Australia, Kanada, Czechy, Węgry, Izrael, Włochy, Rumunia, Hiszpania, Wielka Brytania)
Typ badania	RCT, 3 fazy, schemat grup naprzemiennych (<i>cross-over</i>), 4 sekwencje, 2 okresy leczenia, podwójnie zaślepienie; badanie zakresu dawki (<i>dose ranging</i>)
Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Randomizacja	1:1:1:1, interaktywny system randomizacji (IRS), utajnienie kodu randomizacji (<i>allocation concealment</i>): tak – zastosowanie IRS
Zaślepienie	Podwójnie zaślepienie (pacjenci, badacze, personel medyczny, ocena punktów końcowych)
Populacja	Pacjenci ≥ 12 lat z HAE typu I lub II, z nawracającymi napadami HAE
Porównanie/ramiona badania	C1-INH 40 IU, PLC 60 IU (<i>high-volume</i>), C1-INH 60 IU, PLC 40 IU (<i>low volume</i>) Schemat <i>cross-over</i>: - TP1: PLC 60 IU /C1-INH 40 IU - TP2: C1-INH 40 IU/ PLC 60 IU - TP3: PLC 40 IU/C1-INH 60 IU - TP4: C1-INH 60 IU/ PLC 40 IU
Liczba pacjentów poddanych screeningowi	115

Badanie	COMPACT
Liczba randomizowanych pacjentów	90
Punkty końcowe*	<u>Pierwszorzędowe:</u> • Znormalizowana czasowo liczba napadów HAE; • Znormalizowane czasowo zmniejszenie liczby napadów HAE względem placebo. <u>Drugorzędowe:</u> • Odpowiedź na leczenie – zmniejszenie liczby napadów względem placebo $\geq 50\%$; • Znormalizowane czasowo stosowanie leczenia ratunkowego; • Bezpieczeństwo – liczba pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi (AE) zaistniałym podczas podania lub w okresie 24h od podania leku; <u>Wyjaśniające:</u> • Znormalizowana liczba dni z objawami HAE; • Średnie nasilenie napadów HAE; • Znormalizowana czasowo suma stopnia nasilenia napadów HAE; • Znormalizowana czasowo suma stopnia nasilenia napadów HAE oraz stosowania leczenia ratunkowego; • Liczba pacjentów ze zmniejszeniem liczby napadów < 1 w okresie 4 tygodni; • Zmniejszenie znormalizowanej czasowo liczby napadów HAE oraz poziom biomarkerów (aktywność C1-INH, poziom antygenów C1-INH oraz C4), farmakokinetyka, farmakodynamika; • Jakość życia związana ze stanem zdrowia (HRQoL) oceniana za pomocą <i>European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire</i> (EQ-5D), <i>Work Productivity and Activity Impairment</i> (WPAI), <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i> (TSQM), <i>Hospital anxiety and Depression Scale</i> (HADS); • <i>Subject Global Assessment of Response to Therapy</i> (SGART), <i>Investigator Global Assessment of Response to Therapy</i> (IGART).
Schemat badania	• <i>Screening</i> (4 tygodnie), okres <i>run-in</i> (8 tygodni), okres leczenia 1 (16 tygodni), <i>cross-over</i>, okres leczenia 2 (16 tygodni), zakończenie badania (1 tydzień); łącznie 45 tygodni; • Pacjenci z ≥ 12 napadami HAE w kolejnych 4 tygodniach leczenia (z wykluczeniem pierwszych 4 tygodni leczenia) mogli przejść do następnego etapu badania lub zakończyć badanie zgodnie z decyzją badacza
Okres leczenia/ obserwacji	<u>Okres leczenia:</u> 16 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> W ocenie skuteczności leczenia pod uwagę brano 14 tygodni leczenia (tydzień 3-16 każdego okresu leczenia) – tydzień 1-2 odpowiadały okresowi wypłukiwania (<i>wash-out</i>). Ocena bezpieczeństwa – 16 tygodni.
Utrata pacjentów	<u>C1-INH 40 IU/PLC 60 IU (N=23):</u> • Przerwanie leczenia: C1-INH 40 IU SC, n=1 (decyzja pacjenta), placebo n=2 (brak skuteczności leczenia) <u>PLC 60 IU/ C1-INH 40 IU SC (N=22):</u> • Przerwanie leczenia: C1-INH 40 IU SC, n=2 (AE n=1, inne n=1), placebo n=0 <u>C1-INH 60 IU/PLC 40 IU (N=22):</u> • Przerwanie leczenia: C1-INH 60 IU SC, n=3 (AE n=1, inne n=1, decyzja pacjenta n=1), placebo n=1 (AE) <u>PLC 40 IU/ C1-INH 60 IU SC (N=23):</u> • przerwanie leczenia: C1-INH 60 IU SC, n=2 (decyzja badacza=1, decyzja pacjenta n=1), placebo n=0

Badanie	COMPACT
Analiza wyników	Skuteczność: ITT (<i>intention to treat</i>) – wszyscy zrandomizowani pacjenci, niezależnie od przyjmowania/nie przyjmowania zaplanowanego leczenia Bezpieczeństwo: SAF (<i>safety population</i>) – wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku

*Opisano na podstawie publikacji głównej, oraz protokołu badania COMPACT.

AE – zdarzenie niepożądane; EQ-5D - *European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire*; HADS - *Hospital anxiety and Depression Scale*; IRS – interaktywny system randomizacyjny; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; PLC – placebo; SAF – *safety population*; TP – okres leczenia; TQSM – *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*; WPAI – *Work Productivity and Activity Impairment*

6.1.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Włączenie pacjentów do badania i randomizację poprzedzał 8-tygodniowy okres *run-in*, do którego włączono pacjentów w wieku ≥ 12 lat, z diagnozą HAE typu I lub II związanym z niedoborem C1-INH, u których występowały ≥ 4 napady HAE przez okres 2 miesięcy podczas 3 miesięcy poprzedzających *screening*. Następnie, do badania włączano pacjentów z ≥ 2 napadami HAE w okresie kolejnych 4 tygodni lub ≥ 1 napadem w pierwszych 2 tygodniach okresu *run-in*. W badaniu dozwolony był udział pacjentów z ustalonym schematem profilaktyki długoterminowej napadów HAE za pomocą androgenów, progestyn i kwasu traneksamowego (Tabela 6).

Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu COMPACT

Badanie	Faza badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
COMPACT	Okres <i>run-in</i>	- Dostarczenie świadomej zgody na udział w badaniu; - Wiek ≥ 12 lat, kobiety i mężczyźni; - Diagnoza kliniczna HAE typu I lub II związanej z niedoborem C1-INH; ≥ 4 napady HAE (wymagające leczenia, lub prowadzące do upośledzenia funkcjonowania) przez okres 2 miesięcy w ostatnich 3 miesiącach poprzedzających <i>screening</i>; - U pacjentów stosujących profilaktykę doustną napadów HAE (androgeny, kwas traneksamowy, progestyny) – ustalony schemat leczenia w ostatnich 3 miesiącach poprzedzających <i>screening</i>; oczekiwano kontynuacji leczenia doustnego w czasie trwania badania*; - Przeświadczenie badacza o zdolności i zamiarze pacjenta co do przestrzegania protokołu badania; - Zdolność pacjenta w ocenie badacza do prawidłowego przechowywania oraz przyjmowania leków w warunkach domowych.	- HAE z prawidłowym stężeniem C1-INH lub nabytym niedoborem C1-esterazy; - Historia zakrzepicy żyłnej lub tętniczej wymagającej leczenia antykoagulantami lub pacjent w grupie istotnego klinicznie ryzyka zakrzepowego; - Nieuleczalny nowotwór złośliwy w momencie <i>screeningu</i>; - Masa ciała < 40 kg w momencie <i>screeningu</i>; - Stany kliniczne mające wpływ na ocenę badanego leku lub przeprowadzenie badania; - Rutynowa profilaktyka HAE za pomocą C1-INH w ostatnich 3 miesiącach poprzedzających <i>screening</i> lub plan podjęcia takiego leczenia podczas trwania badania; - Napady HAE niemożliwe do samodzielnego/z pomocą opanowania za pomocą środków farmakologicznych; - Historia słabej odpowiedzi na leczenie HAE za pomocą C1-INH; - Brak chęci lub możliwości zapobiegania ciąży w trakcie trwania badania; planowanie ciąży podczas trwania badania; ciąża/karmienie piersią; - Kobiety przyjmujące środki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą w ostatnich 3 miesiącach poprzedzających <i>screening</i>; - Uczestnictwo w innym badaniu klinicznym w okresie 3 miesięcy poprzedzających <i>screening</i> lub w trakcie badania COMPACT; - Nadużywanie leków, alkoholu, narkotyków w okresie 12 miesięcy poprzedzających <i>screening</i>; - Leczenie za pomocą terapii niedozwolonych w trakcie badania;

Badanie	Faza badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
			- Problemy natury umysłowej uniemożliwiającej zrozumienie celu i konsekwencji badania; - Nadwrażliwość na badany produkt leczniczy; - Zatrudnienie w ośrodku prowadzącym badanie; małżonek/partner/krewny badacza; - Inne okoliczności, które w opinii badacza czynią uczestnika niespełniającym kryteriów uczestnictwa w badaniu.
	Leczenie	- HAE typu I lub 2 potwierdzone przez wyniki badań w centralnym laboratorium diagnostycznym: aktywność inhibitora C1-esterazy <50% oraz poziom antygenu C4 poniżej zakresu referencyjnego; - Brak nieprawidłowości w zakresie wyników hematologii, badań biochemicznych, ryzyka zakrzepowego, profilu koagulacji, serologii, badania moczu; pacjenci z wynikiem ≥ 2 przekraczającym górny zakres referencyjny dla aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej mogą zostać włączeni do badania w przypadku wyników badań nieistotnych klinicznie; - W czasie okresu run-in, ≥ 2 napady HAE (wymagające leczenia, lub prowadzące do upośledzenia funkcjonowania) w okresie kolejnych 4 tygodni lub ≥ 1 napad (wymagający leczenia, lub prowadzący do upośledzenia funkcjonowania) w pierwszych 2 tygodniach	–

* Zmiana protokołu badania podczas trwania próby klinicznej w celu włączenia pacjentów z ustalonym schematem doustnego leczenia profilaktycznego napadów HAE przez 3 miesiące poprzedzające badanie; podczas badania pacjenci kontynuowali leczenie doustne.

6.1.3. Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów

Nie stwierdzono istotnych różnic w charakterystyce kliniczno-demograficznej pacjentów pomiędzy badanymi grupami (Tabela 7).

Tabela 7. Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów w badaniu COMPACT *

Parametr		COMPACT		
		C1-INH 40 IU SC	C1-INH 60 IU SC	Łącznie
N		45	45	90
Wiek, średnia (SD) w latach		42,4 (14,4)	36,8 (14,9)	39,6 (14,9)
Wiek, n (%) **	≤ 18 lat	3 (6,7)	4 (8,9)	7 (7,8)
	18-65 lat	38 (84,4)	38 (84,4)	76 (84,4)
	≥ 65 lat	4 (8,9)	3 (6,7)	7 (7,8)
Płeć żeńska, n (%)		28 (62)	32 (71)	60 (67)
Masa ciała, średnia (SD) w kg		83,0 (23,0)	80,2 (24,6)	81,6 (23,7)
BMI, średnia (SD) w kg/m ²		29,5 (7,3)	27,7 (6,8)	28,6 (7,1)
Rasa, n (%)	Biała	40 (89)	44 (98)	84 (93)
	Czarna	3 (7)	1 (2)	4 (4)
	Azjatycka	1 (2)	0	1 (1)

Parametr		COMPACT		
		C1-INH 40 IU SC	C1-INH 60 IU SC	Łącznie
	Inna	1 (2)	0	1 (1)
Typ HAE, n (%)	Typ I	41 (91)	37 (82)	78 (87)
	Typ II	4 (9)	8 (18)	12 (13)
Liczba napadów HAE w ostatnich 3 miesiącach, średnia (SD)		10,8 (6,7)	8,8 (6,4)	9,8 (6,6)
Profilaktyka napadów HAE w ostatnich 3 miesiącach, n (%)	Ogółem	16 (36)	22 (49)	38 (42)
	Osoczipochodny C1-INH	9 (20)	14 (31)	23 (26)
	Profilaktyka doustna	8 (18)	11 (24)	19 (21)
	Danazol	6 (13)	10 (22)	16 (18)
	Stanozolol	2 (4)	0	2 (2)
	Oksandrolon	0	1 (2)	1 (1)

*Z uwagi na zastosowanie zaokrągleń, wartości procentowe mogą nie sumować się do 100. ** Dane z rejestru badań klinicznych CT.gov
BMI – indeks masy ciała; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; IU – jednostka międzynarodowa, n-liczba pacjentów; SD – odchylenie standardowe

6.1.4. Charakterystyka interwencji

Badanie włączone do analizy oceniały skuteczność i bezpieczeństwo podskórnego inhibitora C1-esterazy w dawce 40 IU oraz 60 IU względem placebo. W celu zapewnienia zaślepienia, podawano placebo o niskiej objętości (*low volume*) odpowiadające podaniu C1-INH 40 IU SC oraz placebo o wysokiej objętości (*high volume*) odpowiadające C1-INH 60 IU SC (Tabela 8).

Tabela 8. Charakterystyka interwencji w badaniu COMPACT

Badanie	Interwencje	Dawkowanie	Postać	Okres leczenia	Dozwolone leczenie
COMPACT	C1-INH 40 IU SC	Dawka 40 IU/kg masy ciała, podanie podskórne (okolice jamy brzusznej), 2 x w tygodniu	Liofilizat do rekonstrukcji w wodzie	16 tygodni	Doraźne leczenie napadów HAE i profilaktyka przedzabiegowa (C1-INH, ikatybant, kalbitor, osocze)
	PLC 60 IU SC	Podanie podskórne (okolice jamy brzusznej), 2 x w tygodniu – objętość placebo odpowiadająca C1-INH 60 IU SC (<i>high-volume</i>)			
	C1-INH 60 IU SC	Dawka 60 IU/kg masy ciała, podanie podskórne (okolice jamy brzusznej), 2 x w tygodniu			
	PLC 40 IU SC	Podanie podskórne (okolice jamy brzusznej), 2 x w tygodniu – objętość placebo odpowiadająca C1-INH 40 IU SC (<i>low-volume</i>)			

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; IU – jednostka międzynarodowa, j.m.; PLC – placebo; SC – podawany podskórnie.

6.2. Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności w badaniu COMPACT przeprowadzono w populacji ITT (analiza zgodna z intencją leczenia). W części głównej niniejszej analizy skuteczności klinicznej uwzględniono wyłącznie wyniki dla pacjentów leczonych zgodnie z ChPL Berinert 2000/3000 tj. 60 j.m./kg masy ciała (grupa 60 IU). Przedstawiano wyniki dla porównania C1-INH 60 IU SC względem odpowiadającego placebo (PLC 40 IU, *low volume placebo*).

W załączniku 15.10 przedstawiono dodatkowo wyniki dla pacjentów leczonych dawką 40 j.m./kg masy ciała (grupa 40 IU) Berinert 2000/3000 (dawkowanie off-label) względem odpowiadającego placebo (PLC 60 IU, *high volume placebo*).

Okres obserwacji, o ile nie zaznaczono inaczej, wynosił 14 tygodni (tygodnie 3-16 każdego okresu leczenia) – pierwsze dwa tygodnie odpowiadały okresowi wypłukiwania i zostały uwzględnione w celu oceny wczesnej odpowiedzi na leczenie (Rozdział 6.2.17).

Dla danych ciągłych w pierwszej kolejności raportowano MD (95%CI), p-value obliczone przez autorów publikacji źródłowej; w dalszej kolejności, w przypadku braku dostępności wyników, dokonywano obliczeń własnych. Dla danych dychotomicznych dokonywano obliczeń własnych RR/RB (95%CI), p-value oraz NNT/NNH (95%CI), w przypadku różnic istotnych statystycznie. Jeśli nie zaznaczono inaczej, wszystkie dane przedstawione w poniższych tabelach zostały zaczerpnięte z publikacji źródłowych.

6.2.1. Znormalizowana liczba napadów HAE/miesiąc

W badaniu COMPACT odnotowano istotnie statystycznie niższą znormalizowaną czasowo miesięczną liczbę napadów HAE w grupie leczonej C1-INH 60 IU SC w porównaniu do placebo (MD: -3,51 (95%CI: -4,21;-2,81), $p<0,001$) w 14-tygodniowym okresie obserwacji (Tabela 9).

Tabela 9. Znormalizowana liczba napadów HAE/miesiąc [ITT, 14 tygodni] (Longhurst 2017)

Badanie	C1-INH 60 IU SC (N=43)	PLC 40 IU SC (N=42)	C1-INH 60 IU SC vs PLC 40 IU
	Średnia (95%CI)	Średnia (95%CI)	MD (95%CI), p-value
COMPACT	0,52 (0,00;1,04)	4,03 (3,51;4,55)	-3,51 (-4,21;-2,81) $p<0,001$

Różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów, model mieszany
C1-INH – inhibitor C1-esterazy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; MD – różnica średnich zmian; N – liczba pacjentów; PLC – placebo; SC – podawany podskórnym; SD – odchylenie standardowe.

Wyniki uzyskane w podgrupie kobiet były porównywalne z wynikami dla populacji ogólnej (Tabela 10).

Tabela 10. Znormalizowana liczba napadów HAE/miesiąc [ITT, 14 tygodni] (Riedl 2018) – analiza w podgrupach (kobiety)

Badanie	C1-INH 60 IU SC (N=32)	PLC 40 IU SC (N=32)	C1-INH 60 IU SC vs PLC 40 IU
	Średnia	Średnia	MD
COMPACT	0,29	4,06	-3,77*

Analizowana podgrupa obejmowała 32 kobiety.

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; MD – różnica średnich zmian; N – liczba pacjentów; PLC – placebo; SC – podawany podskórnym.

6.2.2. Procentowe zmniejszenie liczby napadów HAE

W badaniu COMPACT, mediana (średnia) zmniejszenia liczby napadów HAE względem placebo w grupie leczonej C1-INH 60 IU SC wynosiła 95% (84%) w 14-tygodniowym okresie obserwacji (Tabela 11).

Tabela 11. Procentowe zmniejszenie liczby napadów HAE [ITT, 14 tygodni] (Longhurst 2017)

Badanie	C1-INH 60 IU SC vs PLC 40 IU (N=40)	
	Mediana (%)	Średnia (%)
COMPACT	95	84

Wyniki na podstawie analizy pacjentów z dostępnymi danymi dla dwóch 16-tygodniowych okresów leczenia.

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; N – liczba pacjentów; PLC – placebo; SC – podawany podskórnym.

Wyniki uzyskane w podgrupie kobiet były porównywalne z wynikami dla populacji ogólnej (Tabela 12).

Tabela 12. Procentowe zmniejszenie liczby napadów HAE [ITT, 14 tygodni] (Riedl 2018) – analiza w podgrupach (kobiety)

Badanie	C1-INH 60 IU SC vs PLC 40 IU (N=32)	
	Mediana (%)	Średnia (%)
COMPACT	93	–

Analizowana podgrupa obejmowała 32 kobiety.

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; N – liczba pacjentów; PLC – placebo; SC – podawany podskórnym.

6.2.3. Odpowiedź na leczenie – zmniejszenie liczby napadów HAE o $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$ względem placebo

W badaniu COMPACT obserwowano zmniejszenie liczby napadów HAE o $\geq 50\%$ względem placebo u 90% (95%CI: 77;96%) pacjentów leczonych C1-INH 60 IU SC w 14-tygodniowym okresie obserwacji. Zmniejszenie liczby napadów o $\geq 70\%$ i $\geq 90\%$ raportowano dla odpowiednio 83% (95%CI: 68;91%) oraz 58% (95%CI: 42;72%) pacjentów leczonych C1-INH 60 IU SC (Tabela 13).

Tabela 13. Odpowiedź na leczenie – zmniejszenie liczby napadów HAE o $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$ względem placebo [ITT, 14 tygodni] (Longhurst 2017)

Odpowiedź na leczenie	C1-INH 60 IU SC vs PLC 40 IU (N=43)	
	n (%)	95% CI - %
Zmniejszenie liczby napadów o $\geq 50\%$	39* (90)	77;96
Zmniejszenie liczby napadów o $\geq 70\%$	36* (83)	68;91
Zmniejszenie liczby napadów o $\geq 90\%$	25* (58)	42;72

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

n-liczba pacjentów ze zdarzeniem, % - odsetek pacjentów ze zdarzeniem

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; CI – przedział ufności; ITT - analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; N - liczba pacjentów; PLC – placebo; SC – podawany podskórnie.

Wyniki uzyskane w podgrupie kobiet były porównywalne z wynikami dla populacji ogólnej (Tabela 12).

Tabela 14. Odpowiedź na leczenie – zmniejszenie liczby napadów HAE o $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$ względem placebo [ITT, 14 tygodni] (Riedl 2018) – analiza w podgrupach (kobiety)

Odpowiedź na leczenie	C1-INH 60 IU SC vs PLC 40 IU (N=27)
	n (%)
Zmniejszenie liczby napadów o $\geq 50\%$	24 (89)
Zmniejszenie liczby napadów o $\geq 70\%$	22 (82)
Zmniejszenie liczby napadów o $\geq 90\%$	14 (52)

Analizowana podgrupa obejmowała 32 kobiety.

n-liczba pacjentów ze zdarzeniem, % - odsetek pacjentów ze zdarzeniem

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; ITT - analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; N - liczba pacjentów; PLC – placebo; SC – podawany podskórnie.

6.2.4. Znormalizowana liczba zastosowań leczenia ratunkowego/miesiąc

W badaniu COMPACT odnotowano istotnie statystycznie niższą znormalizowaną czasowo miesięczną liczbę zastosowań leczenia ratunkowego w grupie leczonej C1-INH 60 IU SC w porównaniu do placebo (MD: -3,57 (95%CI: -4,50;-2,64), $p<0,001$) w 14-tygodniowym okresie obserwacji (Tabela 15).

Tabela 15. Znormalizowana liczba zastosowań leczenia ratunkowego/miesiąc [ITT, 14 tygodni] (Longhurst 2017)

Badanie	C1-INH 60 IU SC (N=43)	PLC 40 IU (N=42)	C1-INH 60 IU SC vs PLC 40 IU
	Średnia (95%CI)	Średnia (95%CI)	MD (95%CI), p-value
COMPACT	0,32 (-0,33;0,97)	3,89 (3,23;4,55)	-3,57 (-4,50;-2,64), $p<0,001$

Różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów, model mieszany

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; ITT - analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; MD – różnica średnich zmian; N - liczba pacjentów; PLC – placebo; SC – podawany podskórnie.

6.2.5. Zmniejszenie liczby zastosowań leczenia ratunkowego

W badaniu COMPACT, mediana (średnia) zmniejszenia liczby zastosowań leczenia ratunkowego względem placebo wynosiła 100% (89%) w grupie leczonej C1-INH 60 IU SC w 14-tygodniowym okresie obserwacji (Tabela 16).

Tabela 16. Zmniejszenie liczby zastosowań leczenia ratunkowego [ITT, 14 tygodni] (Longhurst 2017)

Badanie	C1-INH 60 IU SC vs PLC 40 IU (N=43)	
	Mediana (%)	Średnia (%)
COMPACT	100	89

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; N – liczba pacjentów; PLC – placebo; SC – podawany podskórnio.

6.2.6. Liczba dni z objawami HAE/miesiąc

W badaniu COMPACT, obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie średniej liczby dni z objawami HAE w miesiącu względem placebo w grupie leczonej C1-INH 60 IU SC (MD: -5,90 (95%CI: -8,04;-3,76), $p<0,001$) w 14-tygodniowym okresie obserwacji (Tabela 17).

Tabela 17. Liczba dni z objawami HAE/miesiąc [ITT, 14 tygodni] (Longhurst 2017)

Badanie	C1-INH 60 IU SC (N=43)	PLC 40 IU (N=42)	C1-INH 60 IU SC vs PLC 40 IU
	Średnia (SD)	Średnia (SD)	MD (95%CI), p-value
COMPACT	1,61 (4,39)	7,51 (5,59)	-5,90 (-8,04;-3,76), p<0,001

p-value obliczono na podstawie dostępnych danych.

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; MD – różnica średnich zmian; N – liczba pacjentów; PLC – placebo; SC – podawany podskórnio; SD – odchylenie standardowe.

6.2.7. Nasilenie napadów HAE

W badaniu COMPACT, obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie średniego nasilenia napadów HAE w grupie leczonej C1-INH 60 IU SC względem placebo (MD: -0,30 (95%CI: -0,52;-0,08), $p=0,007$) w 14-tygodniowym okresie obserwacji (Tabela 18).

Tabela 18. Nasilenie napadów HAE [ITT, 14 tygodni] (Longhurst 2017)

Badanie	C1-INH 60 IU SC (N=43)	PLC 40 IU SC (N=42)	C1-INH 60 IU SC vs PLC 40 IU SC
	Średnia (SD)	Średnia (SD)	MD (95%CI), p-value
COMPACT	1,64 (0,56)	1,94 (0,47)	-0,30 (-0,52;-0,08), p=0,007

p-value obliczono na podstawie dostępnych danych. Ocena nasilenia napadów: łagodny 1 punkt, umiarkowany 2 punkty, ciężki 3 punkty.

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; MD – różnica średnich zmian; N – liczba pacjentów; PLC – placebo; SC – podawany podskórnio; SD – odchylenie standardowe.

6.2.8. Liczba pacjentów bez napadów HAE

W badaniu COMPACT odnotowano istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo braku napadu HAE u pacjentów leczonych C1-INH 60 IU SC (RB: 6,00 (95%CI: 1,90;18,96), $p=0,002$) w 14-tygodniowym okresie obserwacji (Tabela 19).

Tabela 19. Liczba pacjentów bez napadów HAE [ITT, 14 tygodni] (Longhurst 2017)

Badanie	C1-INH 60 IU SC (N=45)	PLC 40 IU SC (N=45)	60 IU SC vs PLC 40 IU SC
	n (%)	n (%)	RB (95%CI), p-value
COMPACT	18 (40)	3 (7)	6,00 (1,90;18,96), $p=0,002$, NNT: 3 (3;6)

P-value obliczono na podstawie dostępnych danych. Dla wyników RB istotnych statystycznie obliczono NNT/NNH (95%CI).

n-liczba pacjentów ze zdarzeniem, % - odsetek pacjentów ze zdarzeniem

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; CI – przedział ufności; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; MD – różnica średnich zmian; N – liczba pacjentów; NNH – *numer needed to harm*; NNT – *number needed to treat*; PLC – placebo; SC – podawany podskórnym; SD – odchylenie standardowe.

6.2.9. Liczba pacjentów z napadami HAE wg stopnia nasilenia

Ryzyko wystąpienia napadu HAE było znamienne statystycznie niższe w grupie leczonej C1 INH 60 IU SC w porównaniu do placebo (RB: 0,60 (95%CI: 0,48;0,77), $p<0,001$) w 14-tygodniowym okresie obserwacji (Tabela 20).

Prawdopodobieństwo wystąpienia napadu HAE o łagodnym nasileniu było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do placebo w grupie leczonej C1-INH 60 IU SC (RB: 8,00 (95%CI: 1,04;61,37), $p=0,045$). Leczenie za pomocą C1-INH 60 IU SC w porównaniu do placebo prowadziło do znaczącego zmniejszenia ryzyka występowania napadów HAE o ciężkim nasileniu (RB: 0,13 (95%CI: 0,05;0,34), $p<0,001$).

Tabela 20. Liczba pacjentów z napadami HAE wg stopnia nasilenia [ITT, 14 tygodni] (Longhurst 2017)

Nasilenie napadów	C1-INH 60 IU SC (N=45)	PLC 40 IU SC (N=45)	60 IU SC vs PLC 40 IU SC
	n (%)	n (%)	RB (95%CI), p-value
Napady HAE ogółem	27 (60)	45 (100)	0,60 (0,48;0,77), $p<0,001$
Nieznane	2 (4)	3 (7)	0,67 (0,12;3,80), $p=0,648$
Łagodne	8 (18)	1 (2)	8,00 (1,04;61,37), $p=0,045$, NNH:7 (4;28)
Umiarkowane	13 (29)	10 (22)	1,30 (0,64;2,65), $p=0,471$
Ciężkie	4 (9)	31 (69)	0,13 (0,05;0,34), $p<0,001$, NNT: 2 (2;3)

RB (95%CI), P-value, n obliczono na podstawie dostępnych danych. Dla wyników RB istotnych statystycznie obliczono NNT/NNH (95%CI).

n-liczba pacjentów ze zdarzeniem, % - odsetek pacjentów ze zdarzeniem

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; N – liczba pacjentów; NNH – *numer needed to harm*; NNT – *number needed to treat*; PLC – placebo; SC – podawany podskórnym.

6.2.10. Zmniejszenie liczby napadów HAE do <1 w okresie 4 tygodni

W badaniu COMPACT, zmniejszenie liczby napadów HAE do <1 w okresie 4 tygodni wystąpiło u 71% pacjentów leczonych C1-INH 60 IU SC w 14-tygodniowym okresie obserwacji (Tabela 21).

Tabela 21. Zmniejszenie liczby napadów HAE do <1 w okresie 4 tygodni [ITT, 14 tygodni] (Longhurst 2017)

Badanie	C1-INH 60 IU SC (N=45)
	n (%)
COMPACT	32 (71)

W analizie uwzględniono pacjentów z przynajmniej 1 napadem HAE/4 tygodnie podczas przyjmowania placebo.
C1-INH – inhibitor C1-esterazy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; N – liczba pacjentów; SC – podawany podskórnym.

6.2.11. Znormalizowana czasowo suma stopnia nasilenia objawów HAE

W badaniu COMPACT, obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie sumy stopnia nasilenia objawów HAE względem placebo w grupie leczonej C1-INH 60 IU SC (MD: -0,38 (95%CI: -0,49;-0,27), $p<0,001$) w 14-tygodniowym okresie obserwacji (Tabela 22).

Tabela 22. Znormalizowana czasowo suma stopnia nasilenia objawów HAE [ITT, 14 tygodni] (Li 2019)

Badanie	C1-INH 60 IU SC (N=43)		PLC 40 IU SC (N=42)		C1-INH 60 IU SC vs PLC 40 IU SC
	Średnia (SD)	Mediana (zakres)	Średnia (SD)	Mediana (zakres)	MD (95%CI), p-value
COMPACT	0,07 (0,15)	0,01 (0; 0,9)	0,45 (0,33)	0,38 (0; 1,5)	-0,38 (-0,49;-0,27), p<0,001

p-value obliczone na podstawie dostępnych danych. Objawy HAE oceniane w skali 1-3 (1-lagodny, 2-umiarkowany, 3-ciężki).
C1-INH – inhibitor C1-esterazy; CI – przedział ufności; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; MD – różnica średnich zmian; N – liczba pacjentów; PLC – placebo; SC – podawany podskórnym; SD – odchylenie standardowe.

6.2.12. Znormalizowana czasowo suma stopnia nasilenia objawów HAE i stosowania leczenia ratunkowego

W badaniu COMPACT, obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie sumy stopnia nasilenia objawów HAE i stosowania leczenia ratunkowego względem placebo w grupie leczonej C1-INH 60 IU SC (MD: -0,64 (95%CI: -0,80;-0,48), $p<0,001$) w 14-tygodniowym okresie obserwacji (Tabela 23).

Tabela 23. Znormalizowana czasowo suma stopnia nasilenia objawów HAE i stosowania leczenia ratunkowego [ITT, 14 tygodni] (Li 2019)

Badanie	C1-INH 60 IU SC (N=43)		PLC 40 IU SC (N=42)		C1-INH 60 IU SC vs PLC 40 IU SC
	Średnia (SD)	Mediana (zakres)	Średnia (SD)	Mediana (zakres)	MD (95%CI), p-value
COMPACT	0,09 (0,18)	0,02 (0; 0,9)	0,73 (0,51)	0,65 (0,1; 2,4)	-0,64 (-0,80;-0,48), p<0,001

p-value obliczone na podstawie dostępnych danych. Objawy HAE oceniane w skali 1-3 (1-lagodny, 2-umiarkowany, 3-ciężki). Zastosowanie leczenia ratunkowego – 2 – tak, 1-nie. Nasilenie objawów pomnożone przez kod leczenia ratunkowego (0-1).

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; CI – przedział ufności; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; MD – różnica średnich zmian; N – liczba pacjentów; PLC – placebo; SC – podawany podskórnie; SD – odchylenie standardowe.

6.2.13. Czas trwania napadów HAE (dni)

W badaniu COMPACT obserwowano porównywalny czas trwania napadów HAE w grupie leczonej C1-INH 60 IU SC i placebo (MD: -0,06 (95%CI: -0,41;0,29), $p < 0,733$) w 14-tygodniowym okresie obserwacji (Tabela 24).

Tabela 24. Czas trwania napadów HAE (dni) [ITT, 14 tygodni] (Li 2019)

Badanie	C1-INH 60 IU SC (N=45)		PLC 40 IU SC (N=45)		C1-INH 60 IU SC vs PLC 40 IU SC
	Średnia (SD)	Mediana (zakres)	Średnia (SD)	Mediana (zakres)	MD (95%CI), p-value
COMPACT	1,58 (0,98)	1,0 (1,0;5,5)	1,64 (0,66)	1,45 (1,0;4,0)	-0,06 (-0,41;0,29), $p = 0,733$

MD (95%CI), p-value obliczono na podstawie dostępnych danych.

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; CI – przedział ufności; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; MD – różnica średnich zmian; N – liczba pacjentów; PLC – placebo; SC – podawany podskórnie; SD – odchylenie standardowe.

6.2.14. Liczba napadów HAE wg umiejscowienia

W badaniu COMPACT, nie odnotowano przypadków napadów HAE w obrębie krtani w grupie leczonej C1-INH 60 IU. Prawdopodobieństwo takiego napadu HAE było istotnie statystycznie niższe w porównaniu do placebo (RB: 0,05 (95%CI: 0,00;0,88), $p = 0,040$) w 14-tygodniowym okresie obserwacji (Tabela 25).

Liczba napadów HAE w obrębie jamy brzusznej, układu moczowo-płciowego, twarzy, klatki piersiowej oraz obwodowych była porównywalna w grupie leczonej C1-INH 60 IU SC i placebo.

Tabela 25. Napady HAE wg umiejscowienia [ITT, 14 tygodni] (Tarzi 2017, Levy 2018)

Umiejscowienie	C1-INH 60 IU SC (N=45)	PLC 40 IU SC (N=45)	60 IU vs PLC 40 IU SC
	nE (%E**)	nE (%E**)	RR (95%CI), p-value
Krtani	0 (0)	12 (3)	–
Pacjenci z napadami HAE w obrębie krtani*	0 (0)	9 (20)	0,05 (0,00;0,88), $p = 0,040$, NNT 5 (4;13)
Napady brzuszne	38 (54)	211 (45)	–
Obwodowy	23 (32)	150 (32)	–
Układ moczowo-płciowy	6 (8)	31 (7)	–
Twarz	3 (4)	6 (1)	–
Klatka piersiowa	0 (0)	0 (0)	–

P-value, n obliczono na podstawie dostępnych danych. Dla wyników RR istotnych statystycznie obliczono NNT/NNH (95%CI). Z uwagi na brak możliwości obliczenia zalecanego współczynnika *rate ratio* (brak danych umożliwiających obliczenie pacjento-lat), odstąpiono od porównawczej analizy liczby zdarzeń.

Dane dotyczące liczby pacjentów z napadami w obrębie krtani zaczerpnięte z publikacji Levy 2018 (abstrakt konferencyjny). Pozostałe dane Tarzi 2017 (abstrakt konferencyjny).

*Liczba i % pacjentów.

** Obliczono na podstawie dostępnych danych. Odsetek obliczony wobec całkowitej liczby napadów HAE występującej w okresie 14 tygodni: C1-INH 60 IU, 71 napadów; PLC 40 IU 472 napady.

- brak danych; %E – odsetek zdarzeń (napadów)

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; CI – przedział ufności; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; N – liczba pacjentów; nE – liczba zdarzeń (napadów); NNH – *numer needed to harm*; NNT – *number needed to treat*; PLC – placebo; RR – ryzyko względne; SC – podawany podskórnie.

6.2.15. Leczenie napadów HAE

W badaniu COMPACT odnotowano łącznie 71 napadów HAE w grupie leczonej C1-INH 60 IU SC oraz 472 napadów w grupie placebo podczas 14-tygodniowego okresu obserwacji. Leczenia doraźnego wymagało odpowiednio 49% oraz 76% napadów HAE. Wszystkie napady HAE występujące w grupie aktywnej interwencji były leczone z zastosowaniem jednego leku; w grupie placebo 12% napadów wymagało zastosowania więcej niż 1 leku (Tabela 26).

Tabela 26. Leczenie napadów HAE [ITT, 14 tygodni] (Li 2019)

Punkt końcowy		C1-INH 60 IU SC (N=45)	PLC 40 IU SC (N=45)
		nE (%E)	nE (%E)
Napady HAE ogółem		71 (–)	472 (–)
Napady HAE leczone doraźnie		35 (49)	358 (76)
Napady HAE leczone doraźnie, 1 lek	Ogółem	35 (100)	318 (89)
	C1-INH IV (Berinert)	28 (80)	271 (85)
	C1-INH IV (inny niż Berinert)	0 (0)	5 (2)
	Ikatybant (Firazyr)	7 (20)	63 (20)
	Inne	0 (0)	1 (1)
Napady HAE leczone doraźnie, 2 leki	Ogółem	0 (0)	27 (8)
	C1-INH IV (Berinert)	0 (0)	6 (22)
	C1-INH IV (inny niż Berinert)	0 (0)	0 (0)
	Ikatybant (Firazyr)	0 (0)	17 (63)
	Inne	0 (0)	0 (0)
Napady HAE leczone doraźnie, ≥ 3 leki	Ogółem	0 (0)	16 (4)
	C1-INH IV (Berinert)	0 (0)	2 (15)
	C1-INH IV (inny niż Berinert)	0 (0)	1 (8)
	Ikatybant (Firazyr)	0 (0)	7 (54)
	Inne	0 (0)	0 (0)

Z uwagi na brak możliwości obliczenia zalecanego współczynnika *rate ratio* (brak danych umożliwiających obliczenie pacjento-lat), odstąpiono od porównawczej analizy liczby zdarzeń.

- brak danych; %E – odsetek zdarzeń (napadów)

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; IV – podawany dożylnie; N – liczba pacjentów; nE – liczba zdarzeń (napadów); PLC – placebo; SC – podawany podskórnie.

6.2.16. Liczba napadów HAE leczonych doraźnie

W badaniu COMPACT, <50% napadów HAE występujących w grupie C1-INH 60 IU SC było leczonych doraźnie, podczas gdy w grupie leczonej placebo >75% napadów wymagało leczenia ratunkowego (mediana: 0 vs 2,5) (Tabela 27).

Tabela 27. Liczba napadów HAE leczonych doraźnie [ITT, 14 tygodni] (Lumry 2017)

Badanie	C1-INH 60 IU*	PLC 40 IU SC*	C1-INH 60 IU SC vs PLC 40 IU SC
	Mediana	Mediana	Różnica median
COMPACT	0	2,5	-2,5**

*Brak danych dla liczby analizowanych pacjentów.

** Obliczono na podstawie dostępnych danych.

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; ITT - analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; PLC – placebo; SC – podawany podskórnio.

6.2.17. Wczesna odpowiedź na leczenie

Ochronne działanie C1-INH 60 IU SC obserwowano już w pierwszych dwóch tygodniach leczenia (dodatkowa analiza skuteczności, obejmująca okres *wash-out*). W grupie leczonej C1-INH 60 IU SC odnotowano znamienne statystycznie niższe prawdopodobieństwo wystąpienia napadu HAE w pierwszych dwóch tygodniach leczenia w porównaniu do placebo (RB: 0,29 (95%CI: 0,16;0,50), $p < 0,001$) (Tabela 28).

Wśród pacjentów leczonych C1-INH 60 IU SC nie odnotowano napadów HAE o ciężkim nasileniu. Liczba napadów HAE ogółem była niższa niż w grupie leczonej placebo, a przeważająca liczba napadów miała łagodny przebieg, podczas gdy w grupie placebo dominowały napady umiarkowane.

Tabela 28. Wczesna odpowiedź na leczenie [ITT, 2 tygodnie] (Li 2019)

Punkt końcowy		C1-INH 60 IU SC (N=45)	PLC 40 IU SC (N=45)	60 IU vs PLC 40 IU SC
		nE (%E**)	nE (%E**)	RB (95%CI), p-value
Pacjenci z napadami HAE*		10 (23)	34 (81)	0,29 (0,16;0,50), p<0,001 , NNT 2 (2;3)
Napady HAE	Ogółem	14 (-)	70 (-)	-
	Łagodne	9 (64)	22 (31)	-
	Umiarkowane	5 (36)	31 (44)	-
	Ciężkie	0 (0)	17 (24)	-

P-value, n obliczono na podstawie dostępnych danych. Dla wyników RB istotnych statystycznie obliczono NNT/NNH (95%CI).

Z uwagi na brak możliwości obliczenia zalecanego współczynnika rate ratio (brak danych umożliwiających obliczenie pacjento-lat), odstąpiono od porównawczej analizy liczby zdarzeń.

*Liczba i % pacjentów.

**Odsetek obliczony wobec liczby napadów HAE w okresie 2 tygodni: C1-INH 60 IU, 14 napadów; PLC 40 IU 70 napadów.

- brak danych; %E - odsetek zdarzeń (napadów)

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; CI – przedział ufności; ITT - analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; N - liczba pacjentów; nE – liczba zdarzeń (napadów); NNH – *numer needed to harm*; NNT – *number needed to treat*; PLC – placebo; RB – korzyść względna; SC – podawany podskórnio.

6.3. Jakość życia

Ocenę jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL) przeprowadzono w populacji ITT (analiza zgodna z intencją leczenia) w ramach wyjaśniającego punktu końcowego.

Analizowano wyniki następujących kwestionariuszy:

- *European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire (EQ-5D)*,
- *Hospital anxiety and Depression Scale (HADS)*,
- *Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)*,
- *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM)*.

W części głównej niniejszej analizy uwzględniono wyłącznie wyniki dla pacjentów leczonych zgodnie z ChPL Berinert 2000/3000 tj. 60 j.m./kg masy ciała (grupa 60 IU). Przedstawiono wyniki dla porównania C1-INH 60 IU SC względem odpowiadającego placebo (PLC 40 IU, *low volume*).

W załączniku 15.10 przedstawiono dodatkowo wyniki dla pacjentów leczonych dawką 40 j.m./kg masy ciała (grupa 40 IU) Berinert 2000/3000 (dawkowanie off-label) w porównaniu względem odpowiadającego placebo (PLC 60 IU, *high volume placebo*).

Okres obserwacji wynosił 14 tygodni (tygodnie 3-16 każdego okresu leczenia) – pierwsze dwa tygodnie odpowiadały okresowi wypłukiwania i nie zostały uwzględnione w ocenie HRQoL.

Dla danych ciągłych w pierwszej kolejności raportowano MD (95%CI), p-value obliczone przez autorów publikacji źródłowej; w dalszej kolejności, w przypadku braku dostępności wyników, dokonywano obliczeń własnych. Dla danych dychotomicznych dokonywano obliczeń własnych RR/RB (95%CI), p-value oraz NNT/NNH (95%CI), w przypadku różnic istotnych statystycznie. Jeśli nie zaznaczono inaczej, wszystkie dane przedstawione w poniższych tabelach zostały zaczerpnięte z publikacji źródłowych.

6.3.1. Zmiana względem wartości wyjściowych dla kwestionariuszy EQ-5D, HADS, WPAI, TSQM

W badaniu COMPACT odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia (QoL) względem placebo u pacjentów leczonych C1-INH 60 IU SC (Tabela 29).

Istotną statycznie różnicę pomiędzy grupami terapeutycznymi (C1-INH 60 IU SC vs PLC) dla średnich zmian względem wartości wyjściowych odnotowano dla następujących kwestionariuszy i domen: EQ-5D VAS – MD: 9,96 (95%CI: 1,99;17,94); HADS depresja – MD: -1,15 (95%CI: -2,05;-0,25); WPAI prezenteizm – MD: -13,85 (95%CI: -27,03;-0,67); utrata wydajności pracy – MD: -21,61 (95%CI: -40,21;-3,00), $p < 0,05$; pogorszenie aktywności – MD:

-23,70 (95%CI: -37,15;-10,26); TQSM efektywność – MD: 30,04 (95%CI: 12,51;47,57); satysfakcja ogólna – MD: 31,58 (95%CI: 17,83;45,34).

Znamiennej statystycznie różnicę median pomiędzy grupami odnotowano dla kwestionariusza TQSM w domenie efektywności (27,78 (95%CI: 5,56;66,67)) oraz satysfakcji ogólnej (22,22 (95%CI: 8,33;50,00)).

Tabela 29. Zmiana względem wartości wyjściowych dla kwestionariuszy EQ-5D, HADS, WPAI, TSQM [ITT, 14 tygodni] (Lumry 2018)

Kwestionariusz	Domena	Screening	Wartości finalne (tydzień 14)		C1-INH 60 IU SC vs PLC 40 IU SC	
		Ogółem	C1-INH 60 IU SC	PLC 40 IU SC		
		Średnia (SD)/ mediana	Średnia (SD)/ mediana	Średnia (SD)/ mediana	Różnica średnich (95%CI), p-value	Różnica median (95%CI), p-value
EQ-5D	HSV (N=27)	0,89 (0,194) / 1,00	0,92 (0,145) / 1,00	0,87 (0,153) / 1,00	0,04 (-0,04;0,11), p≥0,05	0,00 (0,00;0,15), p≥0,05
	VAS (N=27)	82,23 (17,132) / 87,00	86,12 (12,323) / 90,00	78,11 (21,767) / 85,00	9,96 (1,99;17,94), p<0,05	6,00 (0,00;21,00), p≥0,05
HADS	Niepokój (N=27)	6,20 (3,931) / 6,00	4,21 (3,488) / 3,50	5,25 (3,874) / 4,00	-0,56 (-1,46;0,35), p≥0,05	-1,00 (-1,00;0,00), p≥0,05
	Depresja (N=27)	2,76 (2,843) / 2,00	1,56 (2,654) / 1,00	2,07 (1,980) / 1,50	-1,15 (-2,05;-0,25), p<0,05	-1,00 (-1,00;0,00), p≥0,05
WPAI	Absenteizm (N=13)	6,64 (16,348) / 0,00	7,40 (23,489) / 0,00	10,87 (21,266) / 0,00	-4,41 (-23,74;14,91), p≥0,05	0,00 (-15,09;0,00), p≥0,05
	Prezenteizm (N=13)	24,80 (29,363) / 15,00	8,00 (20,673) / 0,00	26,88 (25,224) / 30,00	-13,85 (-27,03;-0,67), p<0,05	0,00 (-40,00;0,00), p≥0,05
	Utrata wydajności pracy (N=13)	26,63 (31,817) / 17,14	11,58 (25,840) / 0,00	34,87 (29,337) / 40,28	-21,61 (-40,21;-3,00), p<0,05	-10,00 (-40,00;0,00), p≥0,05
	Pogorszenie aktywności (N=27)	34,13 (31,126) / 30,00	13,53 (23,726) / 0,00	41,43 (31,589) / 40,00	-23,70 (-37,15;-10,26), p<0,05	-30,00 (-40,00;0,00), p≥0,05
TQSM	Efektywność (N=27)	72,08 (22,807) / 77,78	80,72 (27,600) / 88,89	50,60 (38,172) / 66,67	30,04 (12,51;47,57), p<0,05	27,78 (5,56;66,67), p<0,05
	Działania niepożądane (N=1)	73,21 (20,863) / 78,13	66,25 (26,369) / 56,25	82,81 (5,984) / 84,38	-50,00 (-), p≥0,05	-50,00 (-), p≥0,05
	Dogodność (N=27)	63,67 (21,706) / 63,89	74,18 (19,142) / 75,00	69,25 (19,568) / 72,22	7,61 (-0,29;15,52), p≥0,05	5,56 (0,00;11,11), p≥0,05
	Satysfakcja ogólna (N=27)	75,99 (21,937) / 77,78	85,95 (17,753) / 93,06	56,65 (34,582) / 63,89	31,58 (17,83;45,34), p<0,05	22,22 (8,33;50,00), p<0,05

W nawiasach podano liczbę analizowanych pacjentów dla każdego kwestionariusza dla różnicy średnich/median.

Analizowana liczba pacjentów dla wartości wyjściowych: EQ-5D, HADS, WPAI pogorszenie aktywności N=80; TQSM działania niepożądane N=14; WPAI N=50; TQSM N=76. Wartości finalne PLC 60 IU: EQ-5D, HADS, WPAI pogorszenie aktywności, TQSM efektywność, dogodność satysfakcja N=36; TQSM działania niepożądane N=3; WPAI N=17. C1-INH 60 IU: EQ-5D, HADS, WPAI pogorszenie aktywności, TQSM efektywność, dogodność satysfakcja N=34; TQSM działania niepożądane N=5; WPAI N=20. PLC 40 IU: EQ-5D, HADS, WPAI pogorszenie aktywności, TQSM efektywność, dogodność satysfakcja N=28; TQSM działania niepożądane N=4; WPAI N=16.

- brak danych

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; CI – przedział ufności; EQ-5D - European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire; HADS - Hospital anxiety and Depression Scale; HSV – użyteczność stanu zdrowia; ITT - analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; MCID - minimalna różnica istotna klinicznie; N - liczba pacjentów; PLC – placebo; SC – podawany podskórnie; SD – odchylenie standardowe; TQSM – Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; WPAI – Work Productivity and Activity Impairment, VAS – wizualna skala analogowa.

6.4. Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa w badaniu COMPACT przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ocenianego leczenia. W niniejszej analizie bezpieczeństwa uwzględniono wyłącznie wyniki dla pacjentów leczonych zgodnie z ChPL Berinert 2000/3000 tj. 60 j.m./kg masy ciała (grupa 60 IU). Przedstawiono wyniki dla porównania C1-INH 60 IU SC względem odpowiadającego placebo (PLC 40 IU, *low volume placebo*) oraz placebo łącznie (PLC 40 IU, 60 IU).

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono zdarzenia niepożądane (AEs, ang. *adverse events*), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs, ang. *treatment-related adverse events*), ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs, ang. *serious adverse events*), zdarzenia skutkujące przerwaniem leczenia oraz zgony. Dodatkowo, analizie poddano zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie (*non-serious*) występujące u $\geq 5\%$ pacjentów, wytypowane AEs (reakcje w miejscu podania, *solicited AEs*), niewytypowane AEs (*unsolicited AEs*) oraz utratę pacjentów z badania.

Dla danych ciągłych w pierwszej kolejności raportowano MD (95%CI), p-value obliczone przez autorów publikacji źródłowej; w dalszej kolejności, w przypadku braku dostępności wyników, dokonywano obliczeń własnych. Dla danych dychotomicznych dokonywano obliczeń własnych RR/RB (95%CI), p-value oraz NNT/NNH (95%CI), w przypadku różnic istotnych statystycznie. Jeśli nie zaznaczono inaczej, wszystkie dane przedstawione w poniższych tabelach zostały zaczerpnięte z publikacji źródłowych.

6.4.1. Zdarzenia niepożądane

W badaniu COMPACT, leczenie za pomocą C1-INH 60 IU SC charakteryzował profil bezpieczeństwa porównywalny do placebo (Tabela 30).

Zdarzenia niepożądane występowały u 70% pacjentów leczonych C1-INH oraz 71% pacjentów leczonych placebo 40 IU. W grupie leczonej C1-INH 60 IU SC nie odnotowano przypadków ciężkich TRAEs, SAEs, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Tabela 30. Zdarzenia niepożądane [SAF, 16 tygodni] (Longhurst 2017, Li 2018)

Punkt końcowy		C1-INH 60 IU SC (N=43)	PLC, 40 IU SC (N=42)	C1-INH 60 IU SC vs PLC 40 IU SC	PLC łącznie (N=86)	C1-INH 60 IU SC vs PLC
		n%	n (%)	RR (95%CI), p-value	n (%)	RR (95%CI), p-value
AEs	Ogółem	30 (70)	30* (71*)	0,98 (0,74;1,29), p=0,867	57 (66)	1,05 (0,82;1,35), p=0,690
	Łagodne	23 (53)	–	–	47 (55)	0,98 (0,70;1,37), p=0,901
	Przerwanie leczenia	2 (5)	–	–	1 (1)	4,00 (0,37;42,89), p=0,252
TRAEs	Ogółem	15 (35)	–	–	22 (26)	1,36 (0,79;2,35), p=0,260
	Ciężkie	0 (0)	–	–	1 (1)	0,40 (0,01;16,20), p=0,628
SAEs ogółem		0 (0)	1* (2*)	0,33 (0,01;7,8), p=0,493	2 (2)	0,25 (0,01;8,99), p=0,448
Zgony*		0 (0)	0 (0)	–	0 (0)	–

p-value obliczono na podstawie dostępnych danych.

W analizie uwzględniono wyłącznie AEs które miały swój początek podczas 24 godzin po podaniu leku i były obserwowane do momentu ustąpienia. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane: hospitalizacja n=1 w grupie PLC, n=0 w grupie C1-INH, omdlenie n=1 w grupie PLC, n=1 w grupie C1-INH, zatorowość płucna n=1 w grupie PLC, n=1 w grupie C1-INH. W badaniu nie odnotowano reakcji anafilaktycznych, zakażeń wirusem HIV (ludzki wirus upośledzenia odporności), HBV (wirus zapalenia wątroby typu B), HCV (wirus zapalenia wątroby typu C)

* Dane z rejestru badań klinicznych CT.gov

- brak danych; % - odsetek pacjentów ze zdarzeniem

AE – zdarzenie niepożądane; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; CI – przedział ufności; IU – jednostka międzynarodowa; n-liczba pacjentów ze zdarzeniem, N - liczba pacjentów; PLC – placebo; RR – ryzyko względne; SAF – *safety population*; SC – podawany podskórnie.

6.4.2. Zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie występujące u ≥5% pacjentów

W badaniu COMPACT, leczenie za pomocą C1-INH 60 IU SC charakteryzował profil bezpieczeństwa porównywalny do placebo w zakresie zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie, występujących u ≥5% pacjentów (Tabela 31).

Najczęściej występującym w badaniu zdarzeniem niepożądanym były reakcje w miejscu podania. Ze znacznie mniejszą częstością występowało zapalenie nosogardzieli, zapalenie górnych dróg oddechowych, reakcje nadwrażliwości, zawroty głowy, zmęczenie i ból pleców.

Tabela 31. Zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie występujące u ≥5% pacjentów [SAF, 16 tygodni] (Longhurst 2017, Li 2018)

Punkt końcowy	C1-INH 60 IU SC (N=43)	PLC, 40 IU SC (N=42) *	C1-INH 60 IU SC vs PLC 40 IU SC	PLC łącznie (N=86)	C1-INH 60 IU vs PLC
	n (%)	n (%)	RR (95%CI), p-value	n (%)	RR (95%CI), p-value
Wytypowane AEs – reakcje w miejscu podania	15 (35)	11 (26)	1,33 (0,69;2,56), p=0,389	21 (24)	1,43 (0,82;2,48), p=0,206
Wytypowane AEs – reakcje w miejscu podania **	103 (-)	-	-	212 (-)	-
Zapalenie nosogardzieli	8 (19)	3 (7)	2,6 (0,74;9,15), p=0,136	6 (7)	2,67 (0,99;7,2), p=0,053
Zapalenie górnych dróg oddechowych	3 (7)	3 (7)	0,98 (0,21;4,57), p=0,976	6 (7)	1,00 (0,26;3,81), p=1,000
Reakcje nadwrażliwości	3 (7)	-	-	1 (1)	6,00 (0,64;55,99), p=0,116
Zawroty głowy	0 (0)	1 (2)	0,33 (0,01;7,8), p=0,493	1 (1)	0,40 (0,01;16,2), p=0,628
Zmęczenie	1 (2)	3 (7)	0,33 (0,04;3,01), p=0,322	6 (7)	0,40 (0,05;3,32), p=0,396
Ból pleców	1 (2)	2 (5)	0,49 (0,05;5,19), p=0,552	5 (6)	0,40 (0,05;3,32), p=0,396

p-value obliczono na podstawie dostępnych danych.

W analizie uwzględniono wyłącznie AEs które miały swój początek podczas 24 godzin po podaniu leku i były obserwowane do momentu ustąpienia.

* Dane z rejestru badań klinicznych CT.gov.

** Liczba zdarzeń. Dane zaczerpnięto z publikacji Li 2018.

- brak danych; % - odsetek pacjentów ze zdarzeniem

AE – zdarzenie niepożądane; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; CI – przedział ufności; IU – jednostka międzynarodowa; n-liczba pacjentów ze zdarzeniem, N - liczba pacjentów; PLC – placebo; RR – ryzyko względne; SAF – *safety population*; SC – podawany podskórnie.

6.4.3. Wytypowane AEs – reakcje w miejscu podania – dane szczegółowe

W badaniu COMPACT, typ reakcji w miejscu podania w grupie leczonej za pomocą C1-INH 60 IU SC był porównywalny do placebo (Tabela 32). W grupie leczonej C1-INH 60 IU SC nie odnotowano przypadków reakcji w miejscu podania o ciężkim nasileniu (*severe*), ciężkich reakcji w miejscu podania (*serious*), odczynów nieprzemijających, obrzęków, oraz reakcji prowadzących do przerwania leczenia.

Tabela 32. Wytypowane AEs – reakcje w miejscu podania – dane szczegółowe [SAF, 16 tygodni] (Li 2018)

Punkt końcowy	C1-INH 60 IU SC (N=43)		PLC łącznie (N=86)		C1-INH 60 IU SC vs PLC
	n (%)	nE	n (%)	nE	RR (95%CI), p-value
Ogółem	15 (35)	103	21 (24)	212	1,43 (0,82;2,48), p=0,206

Punkt końcowy		C1-INH 60 IU SC (N=43)		PLC łącznie (N=86)		C1-INH 60 IU SC vs PLC
		n (%)	nE	n (%)	nE	RR (95%CI), p-value
Stopień nasilenia	Łagodne	15 (35)	88	20 (23)	201	1,50 (0,86;2,63), p=0,156
	Umiarkowane	5 (12)	15	5 (6)	10	2,00 (0,61;6,54), p=0,251
	Ciężkie	0 (0)	0	1 (1)	1	0,40 (0,01;16,20), p=0,628
Czas trwania	≤1 dzień	13 (30)	64	16 (19)	191	1,63 (0,86;3,06), p=0,133
	>1 do ≤2 dni	3 (7)	29	4 (5)	10	1,50 (0,35;6,40), p=0,584
	>2 dni do ≤3 dni	1 (2)	3	0 (0)	0	4,00 (0,22;73,98), p=0,352
	>3 dni	5 (12)	7	8 (9)	11	1,25 (0,43;3,59), p=0,679
Efekt	Przemijające	15 (35)	103	21 (24)	212	1,43 (0,82;2,48), p=0,206
	Nieprzemijające	0 (0)	0	0 (0)	0	–
Stopień ciężkości	Nieciężkie	15 (35)	103	21 (24)	212	1,43 (0,82;2,48), p=0,206
	Ciężkie	0 (0)	0	0 (0)	0	–
Występujące u ≥5% pacjentów	Rumień	9 (21)	20	12 (14)	60	1,50 (0,69;3,28), p=0,310
	Ból	7 (16)	19	9 (11)	43	1,56 (0,62;3,89), p=0,345
	Obrzęk	0 (0)	0	3 (4)	63	0,18 (0,01;6,19), p=0,343
	Swędzenie	4 (9)	39	4 (5)	24	2,00 (0,53;7,61), p=0,309
	Zgrubienie	4 (9)	6	2 (2)	4	4,00 (0,76;20,98), p=0,101
	Siniak	4 (9)	5	5 (6)	7	1,50 (0,86;2,63), p=0,466
Prowadzące do przerwania leczenia		0 (0)	0	0 (0)	0	–

p-value obliczono na podstawie dostępnych danych.

W analizie uwzględniono wyłącznie AEs które miały swój początek podczas 24 godzin po podaniu leku i były obserwowane do momentu ustąpienia.

- brak danych; % - odsetek pacjentów ze zdarzeniem.

AE – zdarzenie niepożądane; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; CI – przedział ufności; IU – jednostka międzynarodowa; n-liczba pacjentów ze zdarzeniem, N - liczba pacjentów; nE – liczba zdarzeń; PLC – placebo; RB – korzyść względna; SAF – *safety population*; SC – podawany podskórnym.

6.4.4. Niewytypowane AEs – dane szczegółowe

W badaniu COMPACT, odsetek pacjentów z niewytypowanymi zdarzeniami niepożądanymi był porównywalny między analizowanymi grupami. W grupie leczonej C1-INH 60 IU SC nie odnotowano ciężkich niewytypowanych AEs (Tabela 33).

Tabela 33. Niewytypowane AEs – dane szczegółowe [SAF, 16 tygodni] (Li 2018)

Punkt końcowy	C1-INH 60 IU SC (N=43)		PLC łącznie (N=86)		C1-INH 60 IU vs PLC
	n (%)	nE (%E)	n (%)	nE (%E)	RR (95%CI), p-value
Ogółem	25 (58*)	54 (–)	48 (56*)	132 (–)	1,04 (0,76;1,43), p=0,800
Łagodne lub umiarkowane	–	51* (94)	–	124* (94)	–
Non-TRAEs	–	46* (85)	–	83* (97)	–
Ciężkie	0 (0)	0 (–)	2 (2)	3 (–)	0,25 (0,01;8,99), p=0,448

p-value obliczono na podstawie dostępnych danych.

W analizie uwzględniono wyłącznie AEs które miały swój początek podczas 24 godzin po podaniu leku i były obserwowane do momentu ustąpienia.

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

- brak danych; % - odsetek pacjentów ze zdarzeniem, %E – odsetek zdarzeń względem liczby zdarzeń ogółem

AE – zdarzenie niepożądane; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; CI – przedział ufności; IU – jednostka międzynarodowa; n-liczba pacjentów ze zdarzeniem, N - liczba pacjentów; nE – liczba zdarzeń; PLC – placebo; RR – ryzyko względne; SAF – *safety population*; SC – podawany podskórnym; TRAE – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem.

6.4.5. Odsetek iniekcji prowadzących do ≥ 1 reakcji w miejscu podania

W badaniu COMPACT, 5% iniekcji C1-INH 60 IU SC (spośród 1 320 iniekcji) oraz 6% iniekcji placebo (spośród 2 454 iniekcji) prowadziło do wystąpienia co najmniej 1 reakcji w miejscu podania (Tabela 34).

Tabela 34. Odsetek iniekcji prowadzących do ≥ 1 reakcji w miejscu podania [SAF, 16 tygodni] (Li 2018)

Badanie	C1-INH 60 IU SC (N=45 pacjentów, 1 320 iniekcji)	PLC łącznie (N=86 pacjentów, 2 454 iniekcji)
	%	%
COMPACT	5	6

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; IU – jednostka międzynarodowa; N - liczba pacjentów; PLC – placebo; SAF – *safety population*; SC – podawany podskórnym.

6.4.6. Immunogenność

W badaniu COMPACT u żadnego z pacjentów nie doszło do wytworzenia przeciwciał neutralizujących anty-C1-INH (Tabela 35).

Tabela 35. Obecność przeciwciał neutralizujących anty-C1-INH [SAF, 16 tygodni] (Longhurst 2017)

Badanie	C1-INH 60 IU SC (N=43)	PLC, 40 IU (N=42)	C1-INH 60 IU vs PLC 40 IU SC	PLC łącznie (N=86)	C1-INH 60 IU vs PLC
	n (%)	n (%)	RR (95%CI), p-value	n (%)	RR (95%CI), p-value
COMPACT	0 (0)	0 (0)	–	0 (0)	–

p-value obliczone na podstawie dostępnych danych.

W analizie uwzględniono wyłącznie AEs które miały swój początek podczas 24 godzin po podaniu leku i były obserwowane do momentu ustąpienia.

- brak danych; % - odsetek pacjentów ze zdarzeniem

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; CI – przedział ufności; IU – jednostka międzynarodowa; n-liczba pacjentów ze zdarzeniem, N - liczba pacjentów; PLC – placebo; RR – ryzyko względne; SAF – *safety population*; SC – podawany podskórnym.

6.4.7. Utrata pacjentów z badania

W badaniu COMPACT, w sekwencji leczenia PLC 40 IU /C1-INH 60 IU SC z badania utracono ogółem 2 pacjentów; wszystkie przypadki zostały utracone w okresie leczenia placebo 40 IU. Dla sekwencji C1-INH 60 IU/PLC 40 IU z badania utracono łącznie 4 pacjentów: 3 chorych w okresie leczenia aktywnego i 1 pacjenta w okresie leczenia placebo. Ogółem, odsetki pacjentów utraconych z badania były porównywalne między ramionami terapeutycznymi (Tabela 36).

Tabela 36. Utrata pacjentów z badania [ITT, 16 tygodni] (Longhurst 2017)

Punkt końcowy	PLC 40 IU SC/ C1-INH 60 IU SC (N=23)	C1-INH 60 IU SC/ PLC 40 IU SC (N=22)	PLC 40 IU SC/ C1-INH 60 IU SC vs C1-INH 60 IU/ PLC 40 IU SC
	n (%*)	n (%*)	RR (95%CI), p-value
TP1 Ogółem	2 (9)	3 (15)	0,64 (0,12;3,46), p=0,602

Punkt końcowy		PLC 40 IU SC/ C1-INH 60 IU SC (N=23)	C1-INH 60 IU SC/ PLC 40 IU SC (N=22)	PLC 40 IU SC/ C1-INH 60 IU SC vs C1-INH 60 IU/ PLC 40 IU SC
		n (%*)	n (%*)	RR (95%CI), p-value
	Decyzja badacza	1 (5)	0 (0)	2,96 (0,12;70,65), p=0,503
	Nieprzestrzeganie zaleceń	0 (0)	1 (5)	0,33 (0,01;7,48), p=0,485
	AEs	0 (0)	1 (5)	0,33 (0,01;7,48), p=0,485
	Wycofanie przez pacjenta	1 (9)	1 (5)	0,96 (0,06;14,37), p=0,974
	Ogółem	0 (0)	1 (5)	0,33 (0,01;7,48), p=0,485
TP2	AEs	0 (0)	1 (5)	0,33 (0,01;7,48), p=0,485

p-value obliczono na podstawie dostępnych danych.

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

% - odsetek pacjentów ze zdarzeniem,

AE – zdarzenie niepożądane; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; CI – przedział ufności; ITT - analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; n-liczba pacjentów ze zdarzeniem, N - liczba pacjentów; PLC – placebo; RR – ryzyko względne; SC – podawany podskórnie; TP – okres leczenia.

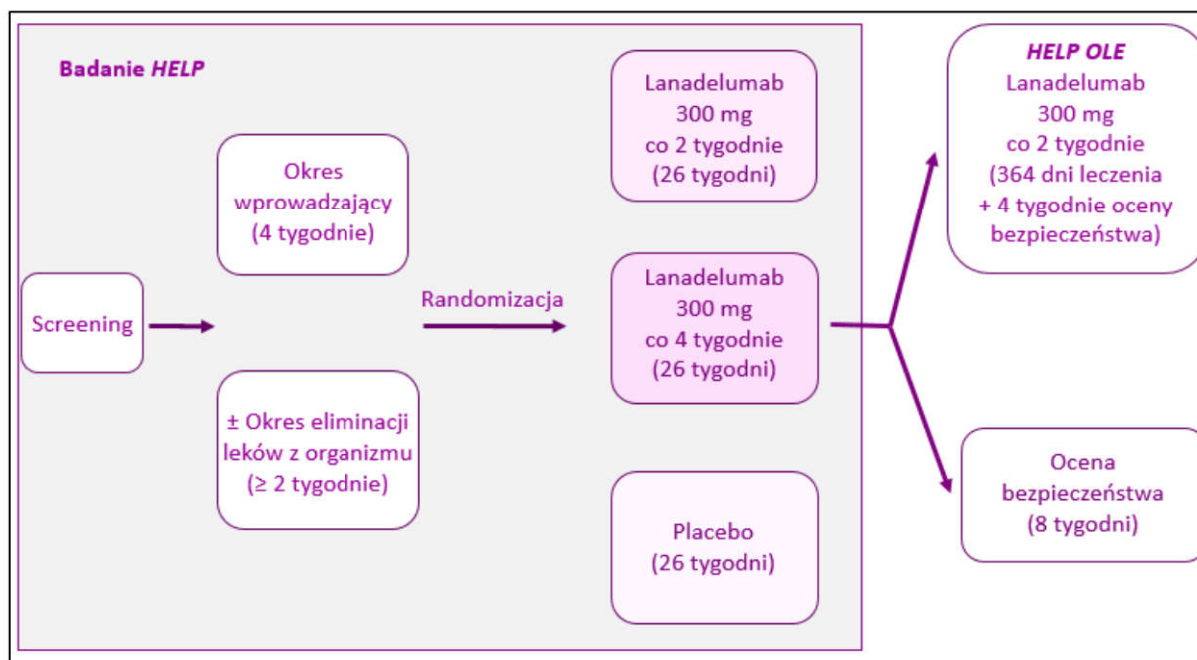
7. HELP – porównanie Takhzyro vs placebo

7.1. Charakterystyka badania

7.1.1. Metodyka

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie 3 fazy HELP (NCT02586805), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania LANA (dawka 300 mg/2wk, oraz 300 mg/4wk) względem placebo w profilaktyce długoterminowej napadów HAE w populacji 125 pacjentów w wieku ≥ 12 lat z HAE typu I lub II. Badanie obejmowało 26-tygodniowy okres leczenia (Rysunek 4).

Rysunek 4. Schemat badania HELP (NCT02586805)



W ocenie skuteczności pod uwagę brano 26 tygodni leczenia. W ramach badania po etapie screeningu chorzy uczestniczyli w 4-tygodniowym okresie wprowadzającym (*run-in*), w czasie, którego określano wyjściową częstość napadów choroby. Okres ten był poprzedzony ≥ 2 tygodniowym okresem eliminacji leków z organizmu (*wash-out*) stosowanych w rutynowym leczeniu zapobiegawczym u chorych stosujących wyjściowo taką formę leczenia.

Pacjenci przydzieleni do ramienia leczenia aktywnego zostali zrandomizowani w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących lanadelumab w dawce 150 mg co 4 tygodnie, 300 mg co 4 tygodnie lub 300 mg co 2 tygodnie. W niniejszej analizie uwzględniono wyniki wyłącznie dla grup chorych otrzymujących lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie (300mg/2wk) lub w dawce 300 mg co 4 tygodnie (300mg/4wk), ponieważ jest to dawkowanie zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Okres leczenia aktywnego trwał 26 tygodni.

Pacjentom, którzy ukończyli pełen okres leczenia proponowano udział w fazie leczenia bez zaślepienia, HELP OLE (NCT02741596), a pacjentów nieprzechodzących do fazy rozszerzonej oceniano pod kątem bezpieczeństwa przez kolejne 8 tygodni (Tabela 37).

Tabela 37. Metodyka badania HELP

Badanie	HELP
Identyfikator badania/akronim	NCT02586805, EudraCT 2015-003943-20
Publikacje	Publikacja główna: Banerji 2018, NCT02586805, EudraCT 2015-003943-20 Pozostałe publikacje: Riedl 2020, Lumry 2021, Banerji 2018a, Banerji 2019, Busse 2019, Bernstein 2018, Cicardi 2019, Jain 2019, Johnston 2018, Johnston 2018a, Zanichelli 2018
Cel badania	Ocena efektywności klinicznej lanadelumabu (LANA) względem placebo (PLC) w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE).
Sponsor	Dyax Corp
Data rekrutacji	03.2016-04.2017
Liczba ośrodków, lokalizacja	Wieloośrodkowe (41 ośrodków: USA, Kanada, Europa, Jordania)
Typ badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją w układzie równoległym
Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Randomizacja	2:2:2:3, system IVRS
Zaślepienie	Podwójnie zaślepienie (pacjenci, badacze, personel medyczny, sponsor badania)
Populacja	Pacjenci ≥ 12 lat z HAE typu I lub II, z nawracającymi napadami HAE
Porównanie/ramiona badania	LANA 300 mg/2wk, LANA 300mg/4wk, LANA 150 mg/4wk, PLC
Liczba pacjentów poddanych screeningowi	159
Liczba randomizowanych pacjentów	125
Punkty końcowe	<u>Pierwszorzędowe:</u> - Liczba napadów HAE <u>Drugorzędowe:</u> - Stosowanie leczenia ratunkowego - Liczba napadów o umiarkowanym/ciężkim nasileniu - Liczba napadów HAE w dniach 14-182 <u>Wyjaśniające:</u> - Odpowiedź na leczenie – zmniejszenie liczby napadów względem okresu run-in $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$ - Nasilenie napadów HAE (łagodne, umiarkowane, ciężkie) - Odsetek pacjentów bez napadów HAE - Liczba dni wolnych od napadów HAE, - Liczba napadów HAE o dużej chorobowości
Schemat badania	- Screening, okres run-in (4 tygodnie) $\pm$ okres wash-out (≥ 2 tygodnie), okres leczenia (26 tygodni), łącznie ≥ 32 tygodni; - Chorzy, u których w okresie wprowadzającym nie stwierdzono ≥ 1 napadu choroby potwierdzonego przez badacza, mogli mieć przedłużony okres obserwacji o kolejne 4 tygodnie, w których wymagano

Badanie	HELP
	by wystąpiły ≥ 2 napady choroby potwierdzone przez badacza, i również zostać poddani randomizacji Pacjentom, którzy ukończyli pełen okres leczenia proponowano udział w fazie leczenia bez zaślepienia, HELP OLE (NCT02741596), a pacjentów nieprzechodzących do fazy rozszerzonej oceniano pod kątem bezpieczeństwa przez kolejne 8 tygodni.
Okres leczenia/ obserwacji	26 tygodni
Utrata pacjentów	<u>LANA 300 mg/2wk (N=27):</u> - przerwanie leczenia: n=2 (decyzja pacjenta) <u>LANA 300 mg/4wk (N=29):</u> - przerwanie leczenia: n=3 (decyzja pacjenta n=1, AEs n=1, utrata z obserwacji n=1) <u>PLC 300 mg/2wk (N=41):</u> - przerwanie leczenia: n=6 (decyzja pacjenta n=3, AEs n=2, decyzja lekarza n=1)
Analiza wyników	<u>Analiza skuteczności</u> – przeprowadzona w populacji ITT, czyli wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie <u>Analiza bezpieczeństwa</u> – przeprowadzona wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leczenia

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; AE - zdarzenie niepożądane; AOTMiT - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; ITT - analiza zgodna z intencją leczenia; IVRS - Interactive Voice Response Systems; LANA – lanadelumab; n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba pacjentów; PLC – placebo.

7.1.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Włączenie pacjentów do badania i randomizację poprzedzał 4-tygodniowy okres *run-in*, do którego włączono pacjentów w wieku ≥ 12 lat, z diagnozą HAE typu I lub II. Dodatkowo wymagano by u chorych stwierdzono ≥ 1 napad choroby potwierdzony przez badacza w ciągu 4 tygodni okresu wprowadzającego (Tabela 38).

Tabela 38. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu HELP

Badanie	Faza badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
HELP	Okres run-in	• Udokumentowane rozpoznanie HAE (typ I lub II), tj. spełnienie wszystkich kryteriów: udokumentowane wywiadem objawy odpowiadające obrazowi klinicznemu HAE (napady 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 napadu HAE ≤ 30 lat, wywiad rodzinny odpowiadający występowaniu HAE typu I lub II, stężenie C1q w granicach normy; • ≥ 12 lat w momencie kwalifikacji; • 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.	• Towarzysząca diagnoza innego typu obrzęku naczynioruchowego, takiego jak nabyty obrzęk naczynioruchowy, dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z prawidłowym stężeniem inhibitora C1 (typ III), idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy lub nawracający obrzęk naczynioruchowy z pokrzywką; • Którakolwiek z nieprawidłowości w badaniu czynności wątroby: aminotransferaza alaninowa > 3 × GGN lub aminotransferaza asparaginianowa > 3 × GGN, bilirubina całkowita > 2 × GGN (chyba, że podwyższona bilirubina jest rezultatem zespołu Gilberta); • Schorzenia pacjenta, które w opinii badaczy lub sponsora badania wskazywałyby na narażenie bezpieczeństwa chorego lub wpływ na <i>compliance</i>, co wyklucza pomyślny udział w badaniu lub powodowałoby trudności w interpretowaniu wyników; • Otrzymywanie inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę lub leków zawierających estrogeny wchłanianych ogólnoustrojowo (np. doustne środki antykoncepcyjne lub hormonalna terapia zastępcza) w ciągu 4 tygodni przed <i>skreeningiem</i>; • Otrzymywanie androgenów (np. stanozolol, danazol, oxandrolon, metylotestosteron lub testosteron) w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem okresu wprowadzającego; • Otrzymywanie rutynowego leczenia zapobiegawczego (inhibitor C1, atenuowane androgeny, antyfibrynolityki) w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem okresu wprowadzającego; • Otrzymywanie profilaktyki krótkoterminowej w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem okresu wstępnego (definicja: podanie inhibitora C1, atenuowanych androgenów, antyfibrynolityków w celu uniknięcia obrzęku w czasie zabiegów); • Uczestnictwo we wcześniejszych badaniach dotyczących lanadelumabu; • Otrzymywanie leku ocenianego w badaniach klinicznych lub stosowanie technologii ocenianych w ramach badań klinicznych w ciągu 4 tygodni przed <i>skreeningiem</i>; • Ciąża lub karmienie piersią.
	Leczenie	• Potwierdzenie ≥ 1 napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego potwierdzonego przez badacza w ciągu 4 tygodni okresu wprowadzającego	–

- brak danych

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; GGN – górna granica normy; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy.

7.1.3. Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów

Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów włączonych do badania w poszczególnych ramionach terapeutycznych była zbliżona (Tabela 39).

Tabela 39. Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów w badaniu HELP

Parametr		HELP			
		LANA 300 mg/2wk	LANA 300 mg/4wk	PLC	Łącznie
N		27	29	41	97
Wiek, średnia (SD) w latach		40,3 (13,3)	39,5 (12,8)	40,1 (16,8)	40,0 (14,6)
Wiek, n (%)	≤18 lat	2 (7)	3 (10)	4 (10)	9 (9)
	18-65 lat	25 (93)	26 (90)	35 (85)	86 (89)
	≥65 lat	-	-	2 (5)	2 (2)
Płeć żeńska, n (%)		15 (56)	19 (66)	34 (83)	68 (70)
BMI, średnia (SD) w kg/m ²		31,0 (7,8)	28,1 (5,1)	27,5 (7,7)	28,7 (7,1)
Rasa, n (%)	Biała	26 (96)	23 (79)	39 (95)	88 (91)
	Czarna	1 (4)	6 (21)	2 (5)	9 (9)
Typ HAE, n (%)	Typ I	23 (85)	27 (93)	38 (93)	88 (91)
	Typ II	4 (15)	2 (7)	3 (7)	9 (9)
Liczba napadów HAE w ostatnich 12 miesiącach, mediana (IQR)		20 (8-36)	24 (12-50)	30 (17-59)	-
Profilaktyka napadów HAE w ostatnich 3 miesiącach, n (%)	Ogółem	14 (52)	20 (69)	24 (59)	58 (60)
	Osoczo pochodny C1-INH*	11 (41)	18 (62)	22 (54)	51 (53)
	Profilaktyka doustna**	-	1 (3)	1 (2)	2 (2)
	terapia skojarzona^	3 (11)	1 (3)	1 (2)	5 (5)

* Uwzględniono również chorych stosujących wyłącznie osoczo pochodny C1-INH;

** Androgeny i leczenie antyfibrynolityczne;

^ Stosowanie inhibitorów C1 dopełniacza i terapii doustnej jako rutynowego leczenia zapobiegawczego.

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *body mass-index*); C1-INH – inhibitor C1-esterazy; IQR rozstęp ówsiartkowy; n-liczba pacjentów ze zdarzeniem, N - liczba pacjentów; PLC – placebo; SD – odchylenie standardowe.

7.1.4. Charakterystyka interwencji

Badanie włączone do analizy oceniały skuteczność i bezpieczeństwo lanadelumabu podawanego podskórnie co dwa lub cztery tygodnie względem placebo. Wszystkim pacjentom otrzymującym leczenie w badaniu w ramach uwzględnionych w analizie grup podawano lek co 2 lub 4 tygodnie lub placebo co 2 tygodnie. Chorzy, którym podawano 300 mg lanadelumabu otrzymywali dwa wstrzyknięcia badanego leku o objętości 1 ml każde w tą samą kończynę górną; podobnie pacjentom z grupy kontrolnej podawano placebo w dwóch wstrzyknięciach każde o objętości 1 ml. Celem utrzymania zaślepienia pacjentów, którzy otrzymywali leczenie co 4 tygodnie, co drugi tydzień podawano placebo (Tabela 40).

Tabela 40. Charakterystyka interwencji w badaniu HELP

Badanie	Interwencje	Dawkowanie	Postać	Okres leczenia	Dozwolone leczenie
HELP	LANA 300 mg/2wk	300 mg (150g/ml), podanie podskórne w kończynę górną, co dwa tygodnie	Roztwór	26 tygodni	- Leczenie schorzeń współistniejących z wyjątkiem zastosowania leków określonych jako zabronione - Profilaktyka krótkoterminowa napadów HAE, jeśli było to medycznie wskazane - Leczenie AEs występujących w trakcie badania
	LANA 300 mg/4wk	300 mg (150g/ml), podanie podskórne w kończynę górną, co cztery tygodnie, placebo co drugi tydzień			
	LANA 150 mg/4wk	150 mg (150 g/ml), podanie podskórne w kończynę górną, jedno wstrzyknięcie leku i jedno wstrzyknięcie placebo			
	PLC	300 mg (150g/ml), podanie podskórne w kończynę górną, co dwa tygodnie			

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; AE – zdarzenie niepożądane; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; LANA – lanadelumab; PLC – placebo.

7.2. Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności w badaniu HELP przeprowadzono w populacji ITT (analiza zgodna z intencją leczenia). W niniejszej analizie skuteczności klinicznej uwzględniono wyłącznie wyniki dla pacjentów leczonych zgodnie z ChPL Takhzyro (tj. 300 mg LANA co 2 tygodnie lub co 4 tygodnie).

Okres obserwacji, o ile nie zaznaczono inaczej, wynosił 26 tygodni.

Dla danych ciągłych w pierwszej kolejności raportowano MD (95%CI), p-value obliczone przez autorów publikacji źródłowej; w dalszej kolejności, w przypadku braku dostępności wyników, dokonywano obliczeń własnych. Dla danych dychotomicznych dokonywano obliczeń własnych RR/RB (95%CI), p-value oraz NNT/NNH (95%CI), w przypadku różnic istotnych statystycznie. Jeśli nie zaznaczono inaczej, wszystkie dane przedstawione w poniższych tabelach zostały zaczerpnięte z publikacji źródłowych.

Ocenę skuteczności klinicznej dla okresu wprowadzającego badania HELP przedstawiono w Załączniku 15.10.

7.2.1.1. Liczba napadów HAE/miesiąc

W badaniu HELP odnotowano istotnie statystycznie niższą średnią miesięczną liczbę napadów HAE w obu grupach leczonych LANA w porównaniu do placebo w 26-tygodniowym okresie obserwacji (dla LANA 300 mg/2wk vs PLC – MD: -1,71 (95%CI: -2,09;-1,33), $p<0,001$, dla LANA 300 mg/4wk vs PLC – MD: -1,44 (95%CI: -1,84;-1,04), $p<0,001$). Istotnie statystycznie niższą średnią miesięczną liczbę napadów HAE w obu grupach leczonych LANA

w porównaniu do placebo obserwowano również dla okresów obserwacji 0-69 dni, 14-182 dni, 70-182 dni (Tabela 41).

Tabela 41. Liczba napadów HAE/miesiąc [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018, Riedl 2020)

Badanie	Okres obserwacji	LANA 300 mg /2wk (N=27)	LANA 300 mg/4wk (N=29)	PLC (N=41)	LANA 300 mg/2wk vs PLC		LANA 300 mg/4wk vs PLC	
		Średnia (95%CI)	Średnia (95%CI)	Średnia (95%CI)	MD (95%CI), p-value	Zmniejszenie liczby napadów, % (95%CI), p-value	MD (95%CI), p-value	Zmniejszenie liczby napadów, % (95%CI), p-value
HELP	Dni 0-182	0,26 (0,14;0,46)	0,53 (0,36;0,77)	1,97 (1,64;2,36)	<u>-1,71</u> (-2,09;-1,33), p<0,001	87*	<u>-1,44</u> (-1,84;-1,04), p<0,001	73*
	Dni 0-69	0,41	0,76	2,04	<u>-1,63*</u>	<u>-80,1</u> (-88,8;-64,8); p<0,001	<u>-1,28*</u>	<u>-62,8</u> (-75,4;-43,6); p<0,001
	Dni 14-182	0,22 (0,12;0,41)	0,49 (0,33;0,73)	1,99 (1,65;2,39)	<u>-1,77</u> (-2,16;-1,38), p<0,001	88,9*	<u>-1,50</u> (-1,91;-1,09), p<0,001	-75,4*
	Dni 70-182	0,16 (0,07;0,35)	0,37 (0,22;0,60)	1,88 (1,54;2,30)	<u>-1,72</u> (-2,12;-1,33), p<0,001	91,5*	<u>-1,52</u> (-1,93;-1,11), p<0,001	-80,3*

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Dane dla okresu obserwacji 0-69 dni zaczerpnięto z publikacji Riedl 2020

Średnia (95%CI) – miesiąc definiowany jako 4 tygodnie. Analiza za pomocą modelu regresji Poissona, z uwzględnieniem rozproszenia, leczenie oraz znormalizowana wyjściowa częstość napadów HAE jako efekt stały. Zmienna przesunięcia (offset) obejmowała logarytm okresu obserwacji dla każdego pacjenta. Wartość p oszacowana za pomocą testu Walda, dla porównania z PLC.

MD (95%CI) – wartości oszacowane na podstawie nieliniowej funkcji parametrów modelu; Wartość p oszacowana za pomocą testu Walda, dla porównania z PLC.

Ryzyko względne RR (95%CI) dla porównania LANA 300 mg/4wk vs PLC oraz LANA 300 mg/2wk vs PLC: dni 0-182 odpowiednio 0,27 (0,18;0,41), p<0,001 oraz 0,13 (0,07;0,24), p<0,001; dni 70-182 odpowiednio 0,19 (0,12;0,33), p<0,001 oraz 0,09 (0,04;0,19), p<0,001; dni 14-182 odpowiednio 0,25 (0,16;0,38), p<0,001 oraz 0,11 (0,06;0,21), p<0,001

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; CI – przedział ufności; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; MD – różnica średnich zmian; N – liczba pacjentów; PLC – placebo.

Zmniejszenie liczby napadów w podgrupie pacjentów wyjściowo stosujących rutynowe leczenie zapobiegawcze C1-INH było nieco bardziej widocznie w porównaniu do wyników dla populacji ogólnej (Tabela 42).

Tabela 42. Liczba napadów HAE/miesiąc [ITT, 26 tygodni] (Johnston 2018) – analiza w podgrupach (pacjenci wyjściowo stosujący rutynowe leczenie zapobiegawcze C1-INH)

Badanie	LANA 300 mg/2wk (N=BD)	LANA 300 mg/4wk (N=BD)	PLC (N=BD)	LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
	Średnia	Średnia	Średnia	MD	MD
HELP	0,5	0,7	2,9	-2,4	-2,2

Łącznie rutynowe leczenie zapobiegawcze C1-INH wyjściowo stosowało 60 pacjentów.

MD obliczono na podstawie dostępnych danych.

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; BD – brak danych; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; MD – różnica średnich zmian; N – liczba pacjentów; PLC – placebo.

Wyniki uzyskane w podgrupach pacjentów wyróżnionych ze względu na stosowanie rutynowego leczenia zapobiegawczego, częstość napadów w okresie run-in, płeć, BMI, wiek były porównywalne z wynikami dla populacji ogólnej. Odnotowano istotnie statystycznie niższą

średnią miesięczną liczbę napadów HAE w obu grupach leczonych LANA w porównaniu do placebo (Tabela 43, Tabela 44, Tabela 45).

Tabela 43. Liczba napadów HAE/miesiąc [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018) – analiza w podgrupach (stosowanie rutynowego leczenia zapobiegawczego)

Badanie	Grupa pacjentów	LANA 300 mg/2wk (N=27)		LANA 300 mg/4wk (N=29)		PLC (N=41)		LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
		n	Średnia (95%CI)	n	Średnia (95%CI)	n	Średnia (95%CI)	MD (95%CI), p-value	MD (95%CI), p-value
HELP	Pacjenci stosujący rutynowe leczenie zapobiegawcze	14	0,31 (0,16;0,62)	20	0,59 (0,38;0,92)	24	2,15 (1,70;2,71)	<u>-1,84</u> (-2,37;-1,30), p<0,001	<u>-1,56</u> (-2,12;-1,00), p<0,001
	Pacjenci niestosujący rutynowego leczenia zapobiegawczego	13	0,20 (0,07;0,60)	9	0,39 (0,18;0,87)	17	1,76 (1,30;2,38)	<u>-1,56</u> (-2,14;-0,98), p<0,001	<u>-1,37</u> (-1,96;-0,78), p<0,001

Średnia (95%CI) – miesiąc definiowany jako 4 tygodnie. Analiza za pomocą modelu regresji Poissona, z uwzględnieniem rozproszenia, leczenie oraz znormalizowana wyjściowa częstość napadów HAE jako efekt stały. Zmienna przesunięcia (offset) obejmowała logarytm okresu obserwacji dla każdego pacjenta. Wartość p oszacowana za pomocą testu Walda, dla porównania z PLC.

MD (95%CI) – wartości oszacowane na podstawie nieliniowej funkcji parametrów modelu; Wartość p oszacowana za pomocą testu Walda, dla porównania z PLC.

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; CI – przedział ufności; ITT - analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; MD – różnica średnich zmian; N – liczba pacjentów; PLC – placebo.

Tabela 44. Liczba napadów HAE/miesiąc [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018) – analiza w podgrupach (liczba napadów w okresie wprowadzającym)

Badanie	Liczba napadów w okresie wprowadzającym /miesiąc	LANA 300 mg/2wk (N=27)		LANA 300 mg/4wk (N=29)		PLC (N=41)		LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
		n	Średnia (95%CI)	n	Średnia (95%CI)	n	Średnia (95%CI)	MD (95%CI), p-value	MD (95%CI), p-value
HELP	1<2	7	0,07 (0,01;0,47)	9	0,18 (0,07;0,51)	12	0,94 (0,63;1,41)	<u>-0,87</u> (-1,28;-0,47), p<0,001	<u>-0,76</u> (-1,18;-0,33), p<0,001
	2<3	6	0,25 (0,10;0,61)	5	0,49 (0,25;0,99)	8	2,14 (1,64;2,80)	<u>-1,89</u> (-2,50;-1,28), p<0,001	<u>-1,65</u> (-2,31;-0,99), p<0,001
	≥3	14	0,38 (0,18;0,81)	15	0,79 (0,49;1,29)	21	2,71 (2,12;3,46)	<u>-2,33</u> (-3,05;-1,61), p<0,001	<u>-1,92</u> (-2,67;-1,17), p<0,001

Średnia (95%CI) – miesiąc definiowany jako 4 tygodnie. Analiza za pomocą modelu regresji Poissona, z uwzględnieniem rozproszenia, leczenie oraz znormalizowana wyjściowa częstość napadów HAE jako efekt stały. Zmienna przesunięcia (offset) obejmowała logarytm okresu obserwacji dla każdego pacjenta. Wartość p oszacowana za pomocą testu Walda, dla porównania z PLC.

MD (95%CI) – wartości oszacowane na podstawie nieliniowej funkcji parametrów modelu; Wartość p oszacowana za pomocą testu Walda, dla porównania z PLC.

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; CI – przedział ufności; ITT - analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; MD – różnica średnich zmian; N – liczba pacjentów; PLC – placebo.

Tabela 45. Liczba napadów HAE/miesiąc [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018, Busse 2019) – analiza w podgrupach (płeć, wartość wskaźnika BMI, dzieci i młodzież w wieku od ≥ 12 do < 18 lat)

Badanie	Podgrupa pacjentów	LANA 300 mg/2wk (N=27)		LANA 300 mg/4wk (N=29)		PLC (N=41)		LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
		n	Średnia (95%CI)	n	Średnia (95%CI)	n	Średnia (95%CI)	MD (95%CI), p-value	MD (95%CI), p-value
HELP	Kobiety	15	0,28 (0,13;0,58)	19	0,59 (0,38;0,90)	34	1,94 (1,59;2,36)	<u>-1,66</u> (-2,09;-1,23), p<0,001	<u>-1,35</u> (-1,79;-0,91), p<0,001
	Mężczyźni	12	0,21 (0,08;0,59)	10	0,39 (0,16;0,93)	7	2,20 (1,40;3,45)	<u>-1,99</u> (-2,99;-0,98), p<0,001	<u>-1,81</u> (-2,86;-0,77), p<0,001
	BMI 18,5-<25 kg/m ² *	6	0,11 (0,01;0,88)	6	0,24 (0,06;0,92)	12	1,76 (1,20;2,60)	<u>-1,66</u> (-2,37;-0,94), p<0,001	<u>-1,52</u> (-2,27;-0,77), p<0,001
	BMI 25-<30 kg/m ²	10	0,36 (0,15;0,83)	12	0,68 (0,38;1,21)	13	2,29 (1,67;3,13)	<u>-1,93</u> (-2,69;-1,17), p<0,001	<u>-1,61</u> (-2,41;-0,81), p<0,001
	BMI 18,5-≥30 kg/m ²	9	0,23 (0,08;0,67)	8	0,62 (0,33;1,18)	11	2,35 (1,68;3,29)	<u>-2,12</u> (-2,94;-1,29), p<0,001	<u>-1,73</u> (-2,59;-0,86), p<0,001
	Wiek od ≥ 12 do < 18 lat	2	0,306 (SD: 0,433)	3	0,304 (SD: 0,263)	4	0,917 (SD: 0,992)	-0,61 (-1,75;0,53) p = 0,295	-0,61 (-1,63;0,40) p = 0,237

Średnia (95%CI) – miesiąc definiowany jako 4 tygodnie. Analiza za pomocą modelu regresji Poissona, z uwzględnieniem rozproszenia, leczenie oraz znormalizowana wyjściowa częstość napadów HAE jako efekt stały. Zmienna przesunięcia (offset) obejmowała logarytm okresu obserwacji dla każdego pacjenta. Wartość p oszacowana za pomocą testu Walda, dla porównania z PLC.

MD (95%CI) – wartości oszacowane na podstawie nieliniowej funkcji parametrów modelu; Wartość p oszacowana za pomocą testu Walda, dla porównania z PLC.

* W analizie nie uwzględniono danych dla 1 chorego z BMI <18,5 kg/m².

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; BMI – wskaźnik masy ciała (z ang. *body mass-index*); CI – przedział ufności; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; MD – różnica średnich zmian; N – liczba pacjentów; PLC – placebo. SD – odchylenie standardowe.

U chorych leczonych LANA 300 mg/2wk lub LANA 300 mg/4wk odnotowano klinicznie istotną redukcję częstości napadów HAE, niezależnie od charakterystyk klinicznych pacjentów (Tabela 46, Tabela 47, Tabela 48, Tabela 49).

Tabela 46. Liczba napadów HAE/miesiąc [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2019) – analiza w podgrupach (typ HAE)

Badanie	Typ HAE	LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
		Zmniejszenie liczby napadów, %	Zmniejszenie liczby napadów, %
HELP	Typ I	<u>-88%</u>	<u>-73%</u>
	Typ II	<u>-70%</u>	<u>-60%</u>

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; PLC – placebo.

Tabela 47. Liczba napadów HAE/miesiąc [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2019) – analiza w podgrupach (napady o charakterze obrzęku krtani w wywiadzie)

Badanie	Napady o charakterze obrzęku krtani w wywiadzie	LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
		Zmniejszenie liczby napadów, %	Zmniejszenie liczby napadów, %
HELP	Tak	<u>-86%</u>	<u>-64%</u>

Badanie	Napady o charakterze obrzęku krtani w wywiadzie	LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
		Zmniejszenie liczby napadów, %	Zmniejszenie liczby napadów, %
	Nie	<u>-88%</u>	<u>-86%</u>

Brak danych dla średniej częstości napadów/miesiąc dla: LANA 300mg/2wk; LANA 300mg/4wk; PLC.

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; ITT - analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; PLC – placebo.

Tabela 48. Liczba napadów HAE/miesiąc [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2019) – analizy w podgrupach (płeć, wiek, masa ciała)

Badanie	Podgrupa pacjentów	LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
		Zmniejszenie liczby napadów, %	Zmniejszenie liczby napadów, %
HELP	Kobiety	<u>-90%</u>	<u>-82%</u>
	Mężczyźni	<u>-86%</u>	<u>-70%</u>
	Wiek: <18 lat	<u>-62%</u>	<u>-20%</u>
	Wiek: 18 do <40 lat	<u>-85%</u>	<u>-80%</u>
	Wiek: 40 do <65 lat	<u>-90%</u>	<u>-72%</u>
	Masa ciała: 50 do <75 kg	<u>-93%</u>	<u>-79%</u>
	Masa ciała: 75 do <100 kg	<u>-84%</u>	<u>-74%</u>
	Masa ciała: ≥100 kg	<u>-83%</u>	<u>-61%</u>

Brak danych dla średniej częstości napadów/miesiąc dla: LANA 300mg/2wk; LANA 300mg/4wk; PLC.

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; ITT - analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; PLC – placebo.

Tabela 49. Liczba napadów HAE/miesiąc [ITT, 26 tygodni] (Zanichelli 2018) – analiza w podgrupach (BMI)

Badanie	BMI	LANA 300 mg/2wk (N=27)		LANA 300 mg/4wk (N=29)		PLC (N=41)		LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
								Zmniejszenie liczby napadów, % (95% CI), p-value	Zmniejszenie liczby napadów, % (95% CI), p-value
		n	Średnia	n	Średnia	n	Średnia		
HELP	prawidłowe BMI 18,5 do <25 kg/m ²	6	0,11	6	0,25	12	1,77	<u>-94%</u> (-99%;-48%), p=0,010	<u>86%</u> (-97%;-45%), p=0,005
	nadwaga 25 do <30 kg/m ²	10	0,36	12	0,68	13	2,29	<u>-84%</u> (-93%;-62%), p 0,001	<u>-70%</u> (-84%;-44%), p<0,001
	otyłość >30 kg/m ²	9	0,23	8	0,62	11	2,39	<u>-90%</u> (-97%;-70%), p<0,001	<u>-74%</u> (-87%;-46%), p<0,001

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; BMI - wskaźnik masy ciała (z ang. *body mass-index*); CI – przedział ufności; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; ITT - analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; MD – różnica średnich zmian; N – liczba pacjentów; PLC – placebo.

7.2.1.2. Procentowe zmniejszenie liczby napadów HAE względem wartości wyjściowych

U pacjentów leczonych lanadelumabem odnotowano znacznie wyższą procentową redukcję liczby napadów HAE w porównaniu do placebo (Tabela 50).

Tabela 50. Procentowe zmniejszenie liczby napadów HAE względem wartości wyjściowych [ITT, 26 tygodni] (Riedl 2020)

Badanie	Okres obserwacji	LANA 300 mg/2wk	LANA 300 mg/4wk	PLC	LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
		Średnia (%)	Średnia (%)	Średnia (%)	MD (%)	MD (%)
HELP	0-14 dni	80,8	74,3	37,6	-43,5	-36,7
	0-30 dni	83,5	70,0	21,5	-62,0	-48,5
	0-182 dni	97,2	96,6	20,8	-75,8	-76,4

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; MD – różnica średnich zmian; PLC – placebo.

7.2.1.3. Liczba napadów HAE wymagająca leczenia ratunkowego

W badaniu HELP odnotowano istotnie statystycznie niższą średnią miesięczną liczbę napadów HAE wymagającą leczenia ratunkowego w obu grupach leczonych LANA w porównaniu do placebo w 26-tygodniowym okresie obserwacji (dla LANA 300 mg/2wk vs PLC – MD: -1,43 (95%CI: -1,78;-1,07), $p < 0,001$; dla LANA 300 mg/4wk vs PLC – MD: -1,21 (95%CI: -1,58;-0,85), $p < 0,001$). Istotnie statystycznie niższą średnią miesięczną liczbę napadów HAE w obu grupach leczonych LANA w porównaniu do placebo obserwowano również dla okresu obserwacji 0-69 dni (Tabela 51).

Tabela 51. Liczba napadów HAE wymagających leczenia ratunkowego/miesiąc [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018, Riedl 2020, Cicardi 2019)

Badanie	Okres obserwacji	LANA 300 mg/2wk (N=27)	LANA 300 mg/4wk (N=29)	PLC (N=41)	LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC		
		Średnia (95%CI)	Średnia (95%CI)	Średnia (95%CI)	MD (95%CI), p-value	Zmniejszenie liczby napadów, % (95%CI), p-value	MD (95%CI), p-value	Zmniejszenie liczby napadów, % (95%CI), p-value
HELP	Dni 0-182	0,21 (0,11;0,40)	0,42 (0,28;0,65)	1,64 (1,34;2,00)	<u>-1,43</u> (-1,78;-1,07), p<0,001	-87 (-94;-75)	<u>-1,21</u> (-1,58;-0,85), p<0,001	-74 (-84; -59)
	Dni 0-69	0,33	0,61	1,66	<u>-1,33*</u>	<u>-80</u> (-90;-63), p<0,001	<u>-1,05*</u>	<u>-63</u> (-77;-42), p<0,001

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Średnia (95%CI) – miesiąc definiowany jako 4 tygodnie. Analiza za pomocą modelu regresji Poissona, z uwzględnieniem rozproszenia, leczenie oraz znormalizowana wyjściowa częstość napadów HAE jako efekt stały. Zmienna przesunięcia (offset) obejmowała logarytm okresu obserwacji dla każdego pacjenta. Wartość p oszacowana za pomocą testu Walda, dla porównania z PLC.

MD (95%CI) – wartości oszacowane na podstawie nieliniowej funkcji parametrów modelu; Wartość p oszacowana za pomocą testu Walda, dla porównania z PLC.

Dane dla okresu obserwacji 0-69 dni zaczerpnięto z publikacji Riedl 2020. Średnia procentowa zmiana (95% CI) vs PLC zaczerpnięta z publikacji Cicardi 2019.

Ryzyko względne RR (95%CI) dla porównania LANA 300 mg/4wk vs PLC oraz LANA 300 mg/2wk vs PLC dni 0-182 odpowiednio 0,26 (0,16;0,41), $p < 0,001$ oraz 0,13 (0,07;0,25), $p < 0,001$

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; BMI – wskaźnik masy ciała (z ang. *body mass-index*); CI – przedział ufności; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; MD – różnica średnich zmian; N – liczba pacjentów; PLC – placebo.

7.2.1.4. Liczba napadów HAE/miesiąc o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

W badaniu HELP odnotowano istotnie statystycznie niższą średnią miesięczną liczbę napadów HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w obu grupach leczonych LANA w porównaniu do placebo w 26-tygodniowym okresie obserwacji (dla LANA 300 mg/2wk vs PLC – MD: -1,01 (95%CI: -1,32;-0,71), $p<0,001$; dla LANA 300 mg/4wk vs PLC – MD: -0,89 (95%CI: -1,20;-0,58), $p<0,001$). Istotnie statystycznie niższą średnią miesięczną liczbę napadów HAE w obu grupach leczonych LANA w porównaniu do placebo obserwowano również dla okresu obserwacji 0-69 dni (Tabela 52).

Tabela 52. Liczba napadów HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego/miesiąc [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018, Banerji 2018a, Riedl 2020)

Badanie	Okres obserwacji	LANA 300 mg/2wk (N=27)	LANA 300 mg/4wk (N=29)	PLC (N=41)	LANA 300 mg/2wk vs PLC		LANA 300 mg/4wk vs PLC	
		Średnia (95%CI)	Średnia (95%CI)	Średnia (95%CI)	MD (95%CI), p-value	Zmniejszenie liczby napadów, % (95%CI), p-value	MD (95%CI), p-value	Zmniejszenie liczby napadów, % (95%CI), p-value
HELP	Dni 0-182	0,20 (0,11;0,39)	0,32 (0,20;0,53)	1,22 (0,97;1,52)	<u>-1,01</u> (-1,32;-0,71), <u>p<0,001</u>	-84*	<u>-0,89</u> (-1,20;-0,58), <u>p<0,001</u>	-74*
	Dni 0-69	0,31	0,48	1,33	<u>1,02*</u>	77 (-88;-53), <u>p<0,001</u>	<u>-0,85*</u>	<u>-64</u> (-79;-38), <u>p<0,001</u>
	Dni 70-182	–	–	–	–	-88 (-95;-71)	–	–

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Średnia (95%CI) – miesiąc definiowany jako 4 tygodnie. Analiza za pomocą modelu regresji Poissona, z uwzględnieniem rozproszenia, leczenie oraz znormalizowana wyjściowa częstość napadów HAE jako efekt stały. Zmienna przesunięcia (offset) obejmowała logarytm okresu obserwacji dla każdego pacjenta. Wartość p oszacowana za pomocą testu Walda, dla porównania z PLC.

MD (95%CI) – wartości oszacowane na podstawie nieliniowej funkcji parametrów modelu; Wartość p oszacowana za pomocą testu Walda, dla porównania z PLC.

Dane dla okresu obserwacji 0-69 dni zaczerpnięto z publikacji Riedl 2020, dla okresu 70-182 dni z publikacji Banerji 2018a.

W abstrakcie doniesienia konferencyjnego Banerji 2018a przedstawiono dane dotyczące procentowej zmiany średnich częstości napadów HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; dla porównania LANA 300 mg/2wk vs PLC wyniosła ona 83,4% (95% CI: 67,1;91,6).

Ryzyko względne RR (95%CI) dla porównania LANA 300 mg/4wk vs PLC oraz LANA 300 mg/2wk vs PLC dni 0-182 odpowiednio 0,27 (0,16;0,46), $p<0,001$ oraz 0,17 (0,08;0,33), $p<0,001$

– brak danych

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; BMI – wskaźnik masy ciała (z ang. *body mass-index*); CI – przedział ufności; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; MD – różnica średnich zmian; N – liczba pacjentów; PLC – placebo.

7.2.1.5. Odpowiedź na leczenie – zmniejszenie częstości napadów HAE względem okresu *run-in*

W badaniu HELP w trakcie 26-tygodniowego okresu leczenia w grupie LANA 300 mg/2wk u 100% pacjentów odnotowano co najmniej 50% zmniejszenie częstości ataków, natomiast w grupie placebo zmniejszenie takie wystąpiło u 31,7% chorych. Korzyść względna (RB) wyniosła 3,06 (95%CI: 1,96;4,76), $p<0,001$. Podobnie istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami LANA 300 mg/2wk i PLC odnotowano dla prawdopodobieństwa zmniejszenia częstości ataków o co najmniej 70% i 90%, odpowiednio RB: 9,11 (95%CI: 3,56;23,33), $p<0,001$ i 13,67 (95%CI: 3,45;54,20), $p<0,001$. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie było znamienne wyższe podczas terapii LANA 300 mg/4wk w porównaniu do PLC

dla każdego z wyznaczonych progów zmniejszenia częstości ataków tj. zmniejszenia o $\geq 50\%$ (RB: 3,06 (95%CI: 1,97;4,76), $p<0,001$); zmniejszenia o $\geq 70\%$ (RB: 7,78 (95%CI: 3,00;20,17), $p<0,001$), oraz zmniejszenia o $\geq 90\%$ (RB:11,31 (95%CI: 2,81;45,45), $p<0,001$). Porównywalne wyniki uzyskano w okresie obserwacji 0-69 dni oraz 70-182 dni (Tabela 53).

Tabela 53. Liczba pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018, Riedl 2020, Banerji 2018a)

Okres Badanie obserwacji		Odpowiedź na leczenie	LANA 300 mg/2wk		LANA 300 mg/4wk		PLC		LANA 300 mg/2wk vs PLC		LANA 300 mg/4wk vs PLC	
			N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	Różnica (95%CI), p-value	RB (95%CI), p-value	Różnica (95%CI), p-value	RB (95%CI), p-value
HELP	0-182 dni	≥ 50%	27	27 (100)	29	29 (100)	41	13 (32)	<u>68,3</u> (47,9;83,8), p<0,001	<u>3,06</u> (1,96;4,76) p<0,001 , NNT = 2 (2; 2)	<u>68,3</u> (48,1;82,9), p<0,001	<u>3,06</u> (1,97;4,76) p<0,001 , NNT = 2 (2; 2)
		≥ 70%	27	24 (89)	29	22 (76)	41	4 (10)	<u>79,1</u> (60,0;91,6), p<0,001	<u>9,11</u> (3,56;23,33) p<0,001 , NNT = 2 (2; 2)	<u>66,1</u> (45,2;82,1), p<0,001	<u>7,78</u> (3,00;20,17) p<0,001 , NNT = 2 (2; 3)
		≥ 90%	27	18 (67)	29	16 (55)	41	2 (5)	<u>61,8</u> (39,5;78,8), p<0,001	<u>13,67</u> (3,45;54,20) p<0,001 , NNT = 2 (2; 3)	<u>50,3</u> (27,7;68,8), p<0,001	<u>11,31</u> (2,81;45,45) p<0,001 , NNT = 2 (2; 4)
	0-69 dni	≥ 50%	27	27 (100)	29	25 (86)	41	11 (27)	–	<u>3,59</u> (2,19;5,88) p<0,001 , NNT=2 (2; 2)	–	<u>3,21</u> (1,90;5,44) p<0,001 , NNT=2 (2; 3)
		≥ 60%	27	26 (96)	29	22 (76)	41	11 (27)	–	<u>3,59</u> (2,15;5,98) p<0,001 , NNT=2 (2; 3)	–	<u>2,83</u> (1,64;4,88) p<0,001 , NNT=3 (2; 4)
		≥ 70%	27	22 (82)	29	19 (66)	41	11 (27)	–	<u>3,04</u> (1,78;5,19) p<0,001 , NNT=2 (2; 3)	–	<u>2,44</u> (1,38;4,32) p=0,002 , NNT=3 (2; 6)
		≥ 80%	27	19 (70)	29	16 (55)	41	5 (12)	–	<u>5,77</u> (2,45;13,60) p<0,001 , NNT=3 (2; 5)	–	<u>4,52</u> (1,87;10,96) p<0,001 , NNT=3 (2; 5)
		≥ 90%	27	14 (52)	29	13 (45)	41	4 (10)	–	<u>5,31</u> (1,96;14,44) p=0,001 , NNT = 2 (2; 2)	–	<u>4,59</u> (1,67;12,68) p=0,003 , NNT=3 (2; 7)
	70-182 dni*	≥ 50%	26	26 (100)	–	–	37	13 (35)	–	<u>2,76</u> (1,79;4,25) p<0,001 , NNT = 2 (2; 3)	–	–
		≥ 70%	26	24 (92)	–	–	37	4 (11)	–	<u>8,54</u> (3,36;21,69) p<0,001 , NNT = 2 (2; 2)	–	–
		≥ 90%	26	21 (81)	–	–	37	2 (5)	–	<u>14,94</u> (3,83;58,27) p<0,001 , NNT = 2 (2; 2)	–	–

RB (95%CI), p-value obliczono na podstawie dostępnych danych. Dla wyników RB istotnych statystycznie obliczono NNT/NNH (95%CI).

Różnica częstości (95%CI) – wartości względem placebo oszacowane przy pomocy testu dokładnego Fischera; różnica częstości obliczona zgodnie ze wzorem: (częstość napadów w okresie wprowadzającym – częstość napadów w okresie leczenia) / częstość napadów w okresie wprowadzającym, pomnożona przez 100.

Dane dla okresu 0-69 dni zaczerpnięto z publikacji Riedl 2020, dla okresu 70-182 dni z publikacji Banerji 2018a

*W analizie nie uwzględniono chorych, którzy zostali wykluczeni z badania przed 70 dniem

– brak danych

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; BMI - wskaźnik masy ciała (z ang. *body mass-index*); CI – przedział ufności; ITT - analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; MD – różnica średnich zmian; N – liczba pacjentów; NNH – *numer needed to harm*; NNT – *numer needed to treat*; PLC – placebo; RB – korzyść względna.

7.2.1.6. Liczba pacjentów bez napadów HAE

W badaniu HELP, prawdopodobieństwo braku ataku w trakcie 26-tygodniowego okresu leczenia było znamienne wyższe w grupie LANA 300 mg/2wk w porównaniu z grupą PLC,

(44,4% vs 2,4%, RB: 18,22 (95%CI: 2,51;132,15), $p=0,004$. Istotne statystycznie różnice dla prawdopodobieństwa braku ataku w okresie 26 tygodni odnotowano również dla porównania LANA 300 mg/4wk vs PLC (31,0% vs 2,4%; RB: 12,72 (95%CI: 1,70;95,01), $p=0,013$). Istotny korzystny wpływ leczenia lanadelumabem 300 mg co 2 tygodnie oraz co 4 tygodnie względem PLC obserwowano również dla pozostałych analizowanych okresów obserwacji (Tabela 54).

Tabela 54. Liczba pacjentów bez napadów HAE [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018, Riedl 2020)

Badanie	Okres obserwacji	LANA 300 mg/2wk		LANA 300 mg/4wk		PLC		LANA 300 mg/2wk vs PLC		LANA 300 mg/4wk vs PLC	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	Różnica (95%CI), p-value	RB (95%CI), p-value	Różnica (95%CI), p-value	RB (95%CI), p-value
HELP	0-182 dni	27	12 (44)	29	9 (31)	41	1 (2)	<u>42</u> (18,1;61,8), $p<0,001$	<u>18,22</u> (2,51;132,15), $p=0,004$, NNT = 3 (2; 5)	<u>28,6</u> (5,0; 50,0), $p=0,001$	<u>12,72</u> (1,70;95,01), $p=0,013$, NNT = 4 (3; 10)
	0-69 dni	27	13 (48)	29	11 (38)	41	3 (7)	–	<u>6,58</u> (2,07; 0,94), $p=0,001$, NNT=3 (2; 5)	–	<u>5,18</u> (1,59;16,95), $p=0,007$, NNH=4 (3; 9)
	70-182 dni	26	20 (77)	29	13 (45)	37	1 (3)	<u>74,2</u> (53,6;88,6), $p<0,001$	<u>28,46</u> (4,07;199,00), $p<0,001$, NNT = 2 (2; 2)	<u>2,1</u> (18,6; 62,2), $p<0,001$	<u>16,59</u> (2,30;119,53), $p=0,005$, NNT = 3 (2; 5)

RB (95%CI), p-value obliczono na podstawie dostępnych danych. Dla wyników RB istotnych statystycznie obliczono NNT/NNH (95%CI).

Różnica częstości (95%CI) - wartości względem placebo oszacowane przy pomocy testu dokładnego Fischera.

Dane dla okresu 0-69 oraz 10-182 dni zaczerpnięto z publikacji Riedl 2020

- brak danych

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; CI – przedział ufności; ITT - analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; MD – różnica średnich zmian; N – liczba pacjentów; NNH – numer needed to harm; NNT – numer needed to treat; PLC – placebo; RB – korzyść względna.

7.2.1.7. Średnia liczba dni bez napadów HAE/miesiąc

W badaniu HELP, w okresie obserwacji trwającym 26 tygodni, u pacjentów leczonych LANA 300 mg/2wk odnotowano średnio 27,3 (SD: 1,3) dni/miesiąc bez napadów HAE, podczas gdy w grupie PLC średnio 22,6 (SD: 4,4) dni/miesiąc. Różnica średnich pomiędzy grupami była istotna statystycznie – MD: 4,7 (95%CI: 3,2;6,2), $p<0,001$. Odnotowano istotne statystycznie różnice w średniej liczbie dni w miesiącu bez napadów HAE również dla porównania LANA 300 mg/4wk 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), $p<0,001$ (Tabela 55).

Tabela 55. Średnia liczba dni bez napadów HAE/miesiąc [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018)

Badanie	LANA 300 mg/2wk	LANA 300 mg/4wk	PLC	LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
	Średnia (SD)	Średnia (SD)	Średnia (SD)	MD (95%CI), p-value	MD (95%CI), p-value
HELP	27,3 (1,3)	26,9 (1,3)	22,6 (4,4)	<u>4,7</u> (3,2;6,2), $p<0,001$	<u>4,3</u> (2,8;5,8), $p<0,001$

MD (95%CI) - wartości względem placebo oszacowane przy pomocy testu t

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; CI – przedział ufności; ITT - analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; MD – różnica średnich zmian; PLC – placebo; SD – odchylenie standardowe.

7.2.1.8. Liczba pacjentów z napadami HAE obejmujące poszczególne obszary ciała

W badaniu HELP, w okresie obserwacji trwającym 26 tygodni, stosowanie LANA 300 mg/2wk 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), $p=0,001$). W grupie LANA 300 mg/2wk w porównaniu z grupą PLC znamienne rzadziej występowały również ataki o charakterze obrzęku jamy brzusznej (33,3% vs 85,4%, RR: 0,39 (95% CI: 0,23;0,68), $p<0,001$), oraz o charakterze obrzęku obwodowego (33,3% vs 90,2%, RR: 0,37 (95% CI: 0,21;0,64), $p<0,001$). Wśród pacjentów stosujących LANA 300 mg/2wk rzadziej odnotowywano również ataki o charakterze obrzęku krtani (11,1% vs 19,5% różnice nieistotne statystycznie)). W ramieniu LANA 300 mg/4wk vs PLC znamienne rzadziej odnotowywano jakiegokolwiek napady HAE (69,0% vs 97,6%, RR: 0,71 (95% CI: 0,55;0,91), $p=0,006$). Wśród pacjentów z grupy LANA 300 mg/4wk istotnie statystycznie rzadziej raportowano ataki o charakterze obrzęku jamy brzusznej (58,6% vs 85,4%, RR: 0,69 (95% CI: 0,49;0,96), $p=0,026$) oraz o charakterze obrzęku obwodowego (41,4% vs 90,2%, RR: 0,46 (95% CI: 0,29;0,72), $p<0,001$). W grupie LANA 300 mg/4wk rzadziej odnotowywano również ataki o charakterze obrzęku krtani (3,4% vs 19,5%, różnice nieistotne statystycznie) (Tabela 56).

Tabela 56. Liczba pacjentów z napadami HAE obejmujące poszczególne obszary ciała [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018)

Badanie	Napady	LANA 300 mg/2wk (N=27)		LANA 300 mg/4wk (N=29)		PLC (N=41)		LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
		n (%)	nE (%nE)	n (%)	nE (%nE)	n (%)	nE (%nE)	RR (95% CI), p-value	RR (95% CI), p-value
HELP	Ogółem	15 (56)	46 (-)	20 (69)	105 (-)	40 (98)	572 (-)	0,57 (0,40;0,80) p=0,001 , NNT=3 (2;5)	0,71 (0,55;0,91) p=0,006 , NNT=4 (3;10)
	Napady o charakterze obrzęku jamy brzusznej	9 (33)	23 (50,0)	17 (59)	78 (74)	35 (85)	245 (43)	0,39 (0,23;0,68) p<0,001 , NNT=2 (2;4)	0,69 (0,49;0,96) p=0,026 , NNT=4 (3;18)
	Napady o charakterze obrzęku krtani	3 (11)	3 (6,5)	1 (3)	1 (1)	8 (20)	11 (2)	0,57 (0,17;1,96) p=0,371	0,18 (0,02;1,34) p=0,093
	Napady o charakterze obrzęku obwodowego	9 (33)	20 (43,5)	12 (41)	26 (25)	37 (90)	316 (55)	0,37 (0,21;0,64) p<0,001 , NNT=2 (2;3)	0,46 (0,29;0,72) p<0,001 , NNT=3 (2;4)

%nE, RR (95%CI), p-value obliczono na podstawie dostępnych danych. Dla wyników RR istotnych statystycznie obliczono NNT/NNH (95%CI). 2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; CI – przedział ufności; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; MD – różnica średnich zmian; N – liczba pacjentów; n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; nE – liczba napadów; NNH – numer needed to harm; NNT – numer needed to treat; PLC – placebo; RR – ryzyko względne; SD – odchylenie standardowe.

7.2.1.9. Liczba pacjentów z napadami HAE wg stopnia nasilenia

W badaniu HELP, terapia LANA 300 mg/2wk w porównaniu do PLC prowadziła do zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia ataków o nasileniu ciężkim (7,4% vs 34,1%, RR: 0,22 (95% CI: 0,05;0,88), p=0,032) w 26-tygodniowym okresie obserwacji. Częstość występowania ataków o nasileniu ciężkim była niższa podczas terapii LANA 300 mg/4wk vs PLC (7,4% vs 34,1%), aczkolwiek różnice były nieistotne statystycznie. Podobny efekt w ramieniu interwencji zaobserwowano w okresie obserwacji obejmującym 70-182 dni. Nie odnotowano znamiennej statystycznie wpływu leczenia lanadelumabem na występowanie ataków o ciężkim nasileniu w początkowym okresie badania, obejmującym 69 dni (Tabela 57).

Tabela 57. Liczba pacjentów z napadami HAE wg kategorii nasilenia [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018, Riedl 2020)

Okres Badanie obserwacji	Nasilenie napadu	LANA 300 mg/2wk		LANA 300 mg/4wk		PLC		LANA 300 mg/2wk vs PLC		LANA 300 mg/4wk vs PLC		
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	różnica częstości (95%CI), p-value	RR (95% CI), p-value	różnica częstości (95%CI), p-value	RR (95% CI), p-value	
HELP	0-182 dni	Łagodne	27	3 (11)	29	6 (21)	41	1 (2)	8,7 (-15,6;32,0), p=0,290	4,56 (0,50;41,54) p=0,179	<u>18,3</u> (5,4;40,6) *, <u>p=0,020</u>	<u>8,48</u> (1,08;66,75) <u>p =0,042</u> , NNH=6 (3;37)
		Umiarkowane	27	10 (37)	29	10 (35)	41	25 (61)	-23,9 (-46,7;0,7), p=0,080	0,61 (0,35; 1,05) p = 0,075	<u>-26,5</u> (-48,2;-2,5), <u>p=0,050</u>	<u>0,57</u> (0,32;0,99) <u>p=0,045</u> , NNT=4 (3;28)
		Ciężkie	27	2 (7)	29	4 (14)	41	14 (34)	<u>-26,7</u> (-48,9;-2,8), <u>p=0,020</u>	<u>0,22</u> (0,05;0,88) <u>p=0,032</u> , NNT=4 (3;11)	-20,4 (-42,5;3,5), p=0,090	0,40 (0,15;1,10) p=0,077
	0-69 dni	Łagodne	27	4 (15)	29	6 (21)	41	2 (5)	–	3,04 (0,60;15,44) p=0,181	–	4,24 (0,92;19,55) p=0,064
		Umiarkowane	27	8 (30)	29	9 (31)	41	9 (22)	–	<u>0,45</u> (0,24; 0,84) <u>p=0,012</u> , NNH=3 (2; 8)	–	<u>0,47</u> (0,26;0,85) <u>p=0,012</u> , NNH=3 (2;8)
		Ciężkie	27	2 (7)	29	3 (10)	41	9 (22)	–	0,34 (0,08;1,44) p=0,143	–	0,47 (0,14;1,59) p=0,226
	70-182 dni	Łagodne	26	2 (8)	29	4 (14)	37	2 (5)	2,3 (-22,6 26,9), p>0,990	1,42 (0,21;9,46) p=0,715	8,4 (-16,0;31,7), p=0,390	2,55 (0,50;12,98) p=0,259
		Umiarkowane	26	3 (12)	29	10 (35)	37	24 (65)	53,3 (-72,1;-29,8), p<0,001	0,18 (0,06;0,53) p=0,002 NNT=2 (2; 3)	30,4 (-52,2;-5,9), p=0,030	0,53 (0,31;0,93) p=0,026 NNT=4 (2;14)
		Ciężkie	26	1 (4)	29	2 (7)	37	10 (27)	-23,2 (-46,3;2,1), p=0,020	0,14 (0,02;1,04) p=0,055	-20,1 (-42,9;4,2), p=0,050	0,26 (0,06;1,08) p=0,063

Dane dla okresu 0-69 dni zaczerpnięto z publikacji Riedl 2020

RR (95%CI), p-value obliczono na podstawie dostępnych danych. Dla wyników RR istotnych statystycznie obliczono NNT/NNH (95%CI).

Różnica częstości (95%CI) – wartości względem placebo oszacowane przy pomocy testu dokładnego Fischera;

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

- brak danych

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; CI – przedział ufności; ITT - analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; MD – różnica średnich zmian; N – liczba pacjentów; n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; nE – liczba napadów; NNH – numer needed to harm; NNT – numer needed to treat; PLC – placebo; RR – ryzyko względne; SD – odchylenie standardowe.

7.2.1.10. Średnia liczba napadów HAE zagrażających życiu/miesiąc

W badaniu HELP odnotowano istotnie statystycznie niższą średnią miesięczną liczbę napadów HAE zagrażających życiu w obu grupach leczonych LANA w porównaniu do placebo w 26-tygodniowym okresie obserwacji (dla LANA 300 mg/2wk vs PLC – MD: -0,19 (95%CI: -0,30;-0,07), $p=0,001$; dla LANA 300 mg/4wk vs PLC – MD: -0,19 (95%CI: -0,30;-0,08), $p<0,001$) (Tabela 58).

Tabela 58. Średnia liczba napadów HAE zagrażających życiu/miesiąc [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018)

Badanie	LANA 300 mg/2wk (N=27)	LANA 300 mg/4wk (N=29)	PLC (N=41)	LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wkvs PLC
	Średnia (95%CI)	Średnia (95%CI)	Średnia (95%CI)	MD (95%CI), p-value	MD (95%CI), p-value
HELP	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	-0,19 (-0,30;-0,08), p<0,001

Średnia (95%CI) – miesiąc definiowany jako 4 tygodnie. Analiza za pomocą modelu regresji Poissona, z uwzględnieniem rozproszenia, leczenie oraz znormalizowana wyjściowa częstość napadów HAE jako efekt stały. Zmienna przesunięcia (offset) obejmowała logarytm okresu obserwacji dla każdego pacjenta. Wartość p oszacowana za pomocą testu Walda, dla porównania z PLC.

MD (95%CI) – wartości oszacowane na podstawie nieliniowej funkcji parametrów modelu; Wartość p oszacowana za pomocą testu Walda, dla porównania z PLC.

Ryzyko względne RR (95%CI) dla porównania LANA 300 mg/4wk vs PLC oraz LANA 300 mg/2wk vs PLC odpowiednio 0,14 (0,03;0,58), $p=0,007$, 0,15 (0,04;0,65), $p=0,01$

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; CI – przedział ufności; ITT - analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; MD – różnica średnich zmian; N – liczba pacjentów; PLC – placebo.

7.2.1.11. Leczenie ratunkowe stosowane w czasie napadu HAE

W badaniu HELP, w okresie obserwacji trwającym 26 tygodni, w ramieniu LANA 300 mg/2wk w porównaniu do PLC odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie odsetka chorych wymagających zastosowania jakiegokolwiek leczenia na żądanie w czasie napadu HAE (RR: 0,46 (95%CI: 0,30;0,70); $p<0,001$). Podobny efekt obserwowano w ramieniu leczonym LANA 300 mg/4wk (RR: 0,57 (95%CI: 0,41;0,79), $p<0,001$) (Tabela 59).

Tabela 59. Stosowanie leczenia ratunkowego w czasie napadu HAE [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018)

Badanie	LANA 300 mg/2wk (N=27)		LANA 300 mg/4wk (N=29)		PLC (N=41)		LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
	n (%)	nE	n (%)	nE	n (%)	nE	RR (95% CI), p-value	RR (95% CI), p-value
HELP	12 (44)	38	16 (55)	87	40 (98)	506	0,46 (0,30;0,70) p<0,001 , NNT=2 (2;3)	0,57 (0,41;0,79) p<0,001 , NNT=3 (2;5)

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

RR (95%CI), p-value obliczono na podstawie dostępnych danych. Dla wyników RR istotnych statystycznie obliczono NNT/NNH (95%CI).

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; CI – przedział ufności; ITT - analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; MD – różnica średnich zmian; N – liczba pacjentów; n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; nE – liczba napadów; NNH – numer needed to harm; NNT – numer needed to treat; PLC – placebo; RR – ryzyko względne.

Analizując poszczególne leki stosowane doraźnie, znamienne statystycznie niższy odsetek pacjentów w grupach leczonych lanadelumabem w porównaniu do PLC raportował stosowanie ikatybantu, osoczopochodnego/nanofiltrowanego C1-INH, oraz osoczopochodnego C1-INH (Tabela 60).

Tabela 60. Poszczególne leczenie ratunkowe stosowane w czasie napadu HAE [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018)

Badanie	Rodzaj leczenia ratunkowego	LANA 300 mg/2wk (N=27)		LANA 300 mg/4wk (N=29)		PLC (N=41)		LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
		n (%)	nE	n (%)	nE	n (%)	nE	RR (95% CI), p-value	RR (95% CI), p-value
HELP	Ekalantyd	0	0	6 (21)	18	5 (12)	12	0,14 (0,01;2,37) p=0,171	1,70 (0,57;5,03) p=0,341
	Ikatybant	10 (37)	20	11 (38)	69	27 (66)	172	<u>0,56</u> (0,33;0,96) <u>p=0,036</u> NNT=4 (2;19)	<u>0,58</u> (0,34;0,96) <u>p=0,036</u> NNT=4 (2;20)
	C1-INH osoczopochodny/nanofiltrowany	6 (22)	26	4 (14)	7	27 (66)	362	<u>0,34</u> (0,16;0,71) <u>p=0,004</u> NNT=3 (2;5)	<u>0,21</u> (0,08;0,53) <u>p=0,001</u> NNT=2 (2;4)
	C1-INH nanofiltrowany	4 (15)	12	2 (7)	2	8 (20)	141	0,76 (0,25;2,28) p=0,623	0,35 (0,08;1,54) p=0,167
	C1-INH osoczopochodny	8 (20)	14	2 (7)	5	21 (51)	223	<u>0,22</u> (0,07;0,66) <u>p=0,007</u> NNT=3 (2;5)	<u>0,13</u> (0,03;0,53) <u>p=0,004</u> NNT=3 (2;4)
	C1-INH rekombinowany	0	0	1 (3)	1	0	0	–	4,20 (0,18;99,61) p=0,374

Żadnemu pacjentowi z rozważanych grup nie podawano świeżo mrożonego osocza jako leczenia stosowanego na żądanie;
W abstrakcie doniesienia konferencyjnego Banerji 2018a przedstawiono dane dotyczące procentowej zmiany średnich częstości jakiegokolwiek leczenia na żądanie; dla porównania LANA 300 mg/2wk vs PLC wyniosła ona 86,7% (95%CI: 73,8;93,3).
RR (95%CI), p-value obliczono na podstawie dostępnych danych. Dla wyników RR istotnych statystycznie obliczono NNT/NNH (95%CI).
– brak danych
2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; CI – przedział ufności; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia;
LANA – lanadelumab; MD – różnica średnich zmian; N – liczba pacjentów; n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; nE – liczba napadów; NNH – numer needed to harm; NNT – numer needed to treat; PLC – placebo; RR – ryzyko względne.

W grupie pacjentów leczonych LANA odnotowano statystycznie istotne średnie procentowe zmniejszenie częstości stosowania leczenia na żądanie względem PLC w okresie obserwacji wynoszącym 26 tygodni (Tabela 61).

Tabela 61. Średnia częstość zastosowania leczenia ratunkowego w czasie napadu HAE [ITT, 26 tygodni] (Cicardi 2019, Banerji 2018a)

Badanie	Okres obserwacji	LANA 300 mg/2wk (N=27)	LANA 300 mg/4wk (N=29)	PLC (N=41)	LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC	LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
		Średnia (SE)	Średnia (SE)	Średnia (SE)	MD (95%CI), p-value	MD (95%CI), p-value	Średnia procentowa zmiana (95% CI), p-value	Średnia procentowa zmiana (95% CI), p-value
HELP	Dni 0-182	0,27 (0,09)	0,48 (0,01)	2,06 (0,22)	<u>-1,79</u> (-1,86; 1,72), <u>p<0,001</u>	<u>-1,58</u> (-1,65; 1,51) <u>p<0,001</u>	<u>-86,7</u> (-93,3;-73,8), <u>p<0,001</u>	<u>-76,4</u> (-85,6;-61,4), <u>p<0,001</u>
	Dni 70-182	–	–	–	–	–	<u>-92,5</u> (-97,1; -80,0)	–

Dane dla okresu obserwacji 0-182 dni zaczerpnięto z publikacji Cicardi 2019; okres 70-182 dni – publikacja Banerji 2018a.
– brak danych

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; BD – brak danych; CI – przedział ufności; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; MD – różnica średnich zmian; N – liczba pacjentów; PLC – placebo; SE – błąd standardowy.

7.2.1.12. Leczenie wspomagające stosowane w czasie napadu HAE

W badaniu HELP, w okresie obserwacji trwającym 26 tygodni, w ramieniu LANA 300 mg/2wk w porównaniu do PLC odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie odsetka chorych wymagających zastosowania jakiegokolwiek leczenia wspomagającego (RR: 0,12 (95%CI: 0,02;0,84), $p=0,033$). Podobny efekt obserwowano w ramieniu leczonym LANA 300 mg/4wk (RR: 0,22 (95%CI: 0,05;0,89), $p=0,034$). Analizując poszczególne typy leczenia wspomagającego, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami (Tabela 62).

Tabela 62. Leczenie wspomagające stosowane w czasie napadu HAE [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018)

Badanie	Typ leczenia wspomagającego	LANA 300 mg/2wk (N=27)		LANA 300 mg/4wk (N=29)		PLC (N=41)		LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
		n (%)	nE	n (%)	nE	n (%)	nE	RR (95% CI), p-value	RR (95% CI), p-value
HELP	Jakiegokolwiek leczenie wspomagające	1 (4)	2	2 (7)	8	13 (32)	30	<u>0,12</u> (0,02;0,84) <u>p=0,033</u> NNT=4 (3;9)	<u>0,22</u> (0,05;0,89) <u>p=0,034</u> NNT=5 (3;13)
	Dożylna podaż płynów	1 (4)	1	1 (3)	1	2 (5)	2	0,76 (0,07;7,97) p=0,818	0,71 (0,07;7,43) p=0,773
	Leczenie bólu	0	0	2 (7)	8	10 (24)	20	0,07 (0,00;1,17) p=0,064	0,28 (0,07;1,20) p=0,086
	Leki przeciwwymiotne	1 (4)	1	1 (3)	1	3 (7)	8	0,51 (0,06;4,62) p=0,546	0,47 (0,05;4,31) p=0,505
	Inne	1 (4)	1	1 (3)	1	4 (10)	7	0,38 (0,04;3,22) p=0,374	0,35 (0,04;3,00) p=0,341

RR (95%CI), p-value obliczono na podstawie dostępnych danych. Dla wyników RR istotnych statystycznie obliczono NNT/NNH (95%CI). 2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; CI – przedział ufności; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; MD – różnica średnich zmian; N – liczba pacjentów; n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; NNH – *number needed to harm*; NNT – *number needed to treat*; PLC – placebo; RR – ryzyko względne.

7.2.1.13. Średni czas trwania napadu HAE

W badaniu HELP, w okresie obserwacji trwającym 26 tygodni nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w średnim czasie trwania napadu HAE w grupach leczonych lanadelumabem względem placebo (Tabela 63).

Tabela 63. Średni czas trwania napadu HAE [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018)

Badanie	LANA 300 mg/2wk (N=15)	LANA 300 mg/4wk (N=20)	PLC (N=40)	LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
	Średnia (SD) [godziny]	Średnia (SD) [godziny]	Średnia (SD) [godziny]	MD (95%CI), p-value	MD (95%CI), p-value
HELP	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

Średni czas trwania napadu stanowi wartość uśrednioną dla każdego z pacjentów (w obliczeniach uwzględniono jedynie chorych z napadami, odpowiednio n = 15 w grupie LANA 300 mg/2wk, n = 20 w grupie LANA 300 mg/4wk i n = 40 w grupie PLC); MD (95%CI) – wartości względem placebo oszacowane przy pomocy testu t. 2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; CI – przedział ufności; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; MD – różnica średnich zmian; N – liczba pacjentów; PLC – placebo; SD – odchylenie standardowe.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami lanadelumabu a placebo w zakresie czasu trwania napadu HAE, biorąc pod uwagę skategoryzowane odsetki pacjentów (Tabela 64).

Tabela 64. Liczba pacjentów wg czasu trwania napadu HAE [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018)

Badanie	Czas trwania napadu	LANA 300 mg/2wk (N=27)	LANA 300 mg/4wk (N=29)	PLC (N=41)	LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
		n (%)	n (%)	n (%)	RR (95% CI), p-value	RR (95% CI), p-value
HELP	< 12 godzin	5 (19)	6 (21)	8 (20)	0,95 (0,35;2,60) p=0,919	1,06 (0,41;2,73) p=0,903
	12-24 godziny	3 (11)	6 (21)	10 (24)	0,46 (0,14;1,51) p=0,197	0,85 (0,35;2,07) p=0,718
	>24 do 48 godzin	4 (15)	6 (21)	12 (29)	0,51 (0,18;1,41) p=0,192	0,71 (0,30;1,67) p=0,428
	>48 godzin	3 (11)	2 (7)	10 (24)	0,46 (0,14;1,51) p=0,197	0,28 (0,07;1,20) p=0,086

RR (95%CI), p-value obliczono na podstawie dostępnych danych. Dla wyników RR istotnych statystycznie obliczono NNT/NNH (95%CI).

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; CI – przedział ufności; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; N – liczba pacjentów; n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; NNH – numer needed to harm; NNT – numer needed to treat; PLC – placebo.

7.2.1.14. Całkowita liczba napadów HAE obserwowanych w badaniu HELP

Oprócz średniej miesięcznej częstości napadów prezentowanej w głównej publikacji badania HELP, w doniesieniu konferencyjnym *Cicardi 2019* przedstawiono również informację o całkowitej liczbie napadów w danej grupie z uwzględnieniem informacji o leczeniu ratunkowym. W ramionach leczonych lanadelumabem obserwowano nieco niższy odsetek napadów HAE leczonych doraźnie w porównaniu do placebo (Tabela 65).

Tabela 65. Liczba odnotowanych napadów HAE w trakcie leczenia [ITT, 26 tygodni] (Cicardi 2019)

Badanie	Oceniany parametr	LANA 300 mg/2wk (N=27)		LANA 300 mg/4wk (N=29)		PLC (N = 41)	
		nE	%E	nE	%E	nE	%E
HELP	Napady HAE ogółem	46	–	105	–	572	–
	Napady HAE nieleczone doraźnie	8	17	18	17	66	12
	Napady HAE leczone doraźnie	38	83	87	83	506	89

RB (95%CI), p-value obliczono na podstawie dostępnych danych. Dla wyników RB istotnych statystycznie obliczono NNT/NNH (95%CI).

%E – odsetek zdarzeń (napadów); 2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; N – liczba pacjentów; nE – liczba napadów; NNH – numer needed to harm; NNT – numer needed to treat; PLC – placebo.

7.3. Jakość życia

Ocenę jakości życia przeprowadzono w populacji ITT dla następujących kwestionariuszy:

- Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL),
- European Quality of Life - Five Dimension Questionnaire (EQ-5D).

W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wyniki dla pacjentów leczonych zgodnie z ChPL Takhyzo (tj. 300 mg LANA co 2 tygodnie lub co 4 tygodnie).

Dla danych ciągłych w pierwszej kolejności raportowano MD (95%CI), p-value obliczone przez autorów publikacji źródłowej; w dalszej kolejności, w przypadku braku dostępności wyników, dokonywano obliczeń własnych. Dla danych dychotomicznych dokonywano obliczeń własnych RR/RB (95%CI), p-value oraz NNT/NNH (95%CI), w przypadku różnic istotnych statystycznie.

Jeśli nie zaznaczono inaczej, wszystkie dane przedstawione w poniższych tabelach zostały zaczerpnięte z publikacji źródłowych.

7.3.1.1. Zmiana względem wartości wyjściowych dla kwestionariusza AE-QoL

W badaniu HELP odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia względem wartości wyjściowych, ocenianą za pomocą kwestionariusza AE-QoL u pacjentów leczonych lanadelumabem 300 mg/2wk oraz 300 mg/4wk w porównaniu z placebo dla wyników AE-QoL ogółem, domeny funkcjonowania, domeny związanej ze zmęczeniem/nastrojem oraz odżywianiem (Tabela 66).

Tabela 66. Zmiana względem wartości wyjściowych dla kwestionariusza AE-QoL [ITT, 26 tygodni] (Lumry 2021, Jain 2019, Banerji 2018)

Badanie	Domena AE-QoL	LANA 300 mg/2wk (N=26)		LANA 300 mg/4wk (N=27)		PLC (N=38)		LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
		Średnia wyjściowa (SD)	Średnia zmiana (95% CI), [SD]	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia zmiana (95% CI), [SD]	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia zmiana (95% CI) [SD]	MD (95%CI), p-value	MD (95%CI), p-value
HELP	Ogółem	43,8 (16,8)	-21,29 (-28,21; -14,37) [18,4]	47,5 (21,9)	-17,38 (-24,17; -10,58) [18,7]	42,8 (17,5)	-4,72 (-10,46; 1,02) [18,8]	-16,57 (-28,53; -4,62), p=0,003	-12,66 (-24,51; -0,80), p=0,030
	Funkcjonowanie	43,1 (24,1)	-35,97 [22,3]	44,5 (24,4)	-24,29 [22,7]	43,2 (24,8)	-5,4 [22,7]	-30,57 (-42,04; -19,10), p<0,001	-18,89 (-30,31; -7,47), p=0,002
	Zmęczenie/nastój	-	-15,78 [4,39*]	-	-13,86 [4,31*]	-	-1,79 [3,63*]	-13,99 (-25,16; -2,83), p=0,014	-12,07 (-23,12; -1,026), p=0,032
	Obawy/wstyd	-	-17,59 [4,48*]	-	-16,30 [4,40*]	-	-9,00 [3,75*]	-8,59 (-20,04; 2,861), p=0,141	-7,30 (-18,63; 4,03), p=0,207
	Odżywianie	-	-18,03 [4,24*]	-	-13,34 [4,14*]	-	0,51 [3,51*]	-18,54 (-29,32; -7,75), p<0,001	-13,85 (-24,49; -3,21), p=0,011

MD (95%CI), p-value dla porównania z placebo dla domeny związanej z funkcjonowaniem, zmęczeniem/nastrojem, obawami/zawstyżeniem oraz odżywianiem obliczono na podstawie dostępnych danych.

Średnia zmiana (95% CI) - średnia obliczana metodą najmniejszych kwadratów, z uwzględnieniem wartości wyjściowych.

Dane zaczerpnięte z publikacji Jain 2019: średnia wyjściowa (SD), średnia zmiana (SD) dla domeny ogólnej oraz funkcjonowania. Dane zaczerpnięte z publikacji Banerji 2019: MD (95%CI), p-value vs PLC dla wyników AE-QoL ogółem. Pozostałe dane pochodzą z publikacji Lumry 2021.

*Błąd standardowy (SE)

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; CI – przedział ufności; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; MD – różnica średnich zmian; N – liczba pacjentów; PLC – placebo; SD – odchylenie standardowe.

7.3.1.2. Odsetek pacjentów z poprawą względem wartości wyjściowych spełniającą kryteria MCID dla kwestionariusza AE-QoL

W ramach oceny jakości życia w badaniu HELP analizowano odsetek chorych uzyskujących klinicznie istotną poprawę jakości życia rozumianą jako zmniejszenie wyniku kwestionariusza AE-QoL o 6 lub więcej w porównaniu do wartości wyjściowych. W porównaniu do grupy kontrolnej, istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów spełniających kryteria MCID zaobserwowano w grupie leczonej LANA 300 mg/2wk dla AE-QoL ogółem, funkcjonowania oraz obaw, natomiast dla grupy leczonej LANA 300 mg/4wk dla AE-QoL ogółem, funkcjonowania oraz zmęczenia (Tabela 67).

Tabela 67. Odsetek pacjentów z poprawą względem wartości wyjściowych spełniającą kryteria MCID [ITT, 26 tygodni] (Lumry 2021)

Badanie	Domena AE-QoL	LANA 300 mg/2wk (N=26)	LANA 300 mg/4wk (N=27)	PLC (N=38)	LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
		n (%)	n (%)	n (%)	RR (95% CI), p-value	RR (95% CI), p-value
HELP	Ogółem	21 (81)	17 (63)	14 (37)	2,19 (1,39;3,46), p<0,001 , NNT=3 (2;5)	1,71 (1,03;2,84), p=0,038 , NNT=5 (3;44)
	Funkcjonowanie	21 (81)	21 (78)	20 (53)	1,53 (1,08;2,19), p=0,018 , NNT=4 (2;17)	1,48 (1,03;2,12), p=0,035 , NNT=4 (3;36)
	Zmęczenie/ nastroj	14 (54)	18 (67)	16 (42)	1,28 (0,76;2,14), p=0,350	1,58 (1,00;2,50), p=0,049 , NNT=5 (3;119)
	Obawy/wstyd	19 (73)	18 (67)	17 (45)	1,63 (1,07;2,49), p=0,023 , NNT=4 (2;20)	1,49 (0,96;2,32), p=0,077
	Odżywianie	17 (65)	14 (52)	16 (42)	1,55 (0,97;2,47), p=0,064	1,23 (0,73;2,07), p=0,433

Kryterium MCID – wynik kwestionariusza mniejszy o 6 punktów w dniu 182 względem wartości wyjściowych
RR (95%CI), p-value, n obliczono na podstawie dostępnych danych. Dla wyników istotnych statystycznie obliczono NNT/NNH (95%CI).
2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; AE-QoL - *Angioedema Quality of Life Questionnaire*; CI – przedział ufności; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; MD – różnica średnich zmian; N – liczba pacjentów; n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; NNH – *numer needed to harm*; NNT – *numer needed to treat*; PLC – placebo.

7.3.1.1. Odsetek pacjentów spełniających kryteria odpowiedzi dla kwestionariusza AE-QoL

Odnotowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów spełniających kryteria odpowiedzi ogółem oraz dla każdej z domen kwestionariusza AE-QoL, z wyjątkiem zmęczenia, w grupie leczonej LANA 300 mg/2wk w porównaniu do grupy kontrolnej. Dla grupy leczonej lanadelumabem przyjmowanym co 4 tygodnie, w porównaniu do placebo, znamienne wyższy

odsetek pacjentów spełniał kryteria odpowiedzi AE-QoL dla domeny funkcjonowania, zmęczenia oraz obaw (Tabela 68).

Tabela 68. Odsetek pacjentów spełniających kryteria odpowiedzi dla kwestionariusza AE-QoL [ITT, 26 tygodni] (Lumry 2021)

Badanie	Domena AE-QoL	LANA 300 mg/2wk (N=26)	LANA 300 mg/4wk (N=27)	PLC (N=38)	LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
		n (%)	n (%)	n (%)	RR (95% CI), p-value	RR (95% CI), p-value
HELP	Ogółem	18 (69)	15 (56)	13 (34)	<u>2,02</u> (1,22;3,37), p=0,007 , NNT=3 (2;9)	1,62 (0,93;2,83), p=0,087
	Funkcjonowanie	21 (81)	18 (67)	11 (29)	<u>2,79</u> (1,64;4,75), p<0,001 , NNT=2 (2;4)	<u>2,30</u> (1,31;4,05), p=0,004 , NNT=3 (2;7)
	Zmęczenie/ nastroj	13 (50)	15 (56)	10 (26)	1,90 (0,99;3,66), p=0,055	<u>2,11</u> (1,12;3,96), p=0,020 , NNT=4 (2;18)
	Obawy/wstyd	16 (62)	15 (56)	11 (29)	<u>2,13</u> (1,19;3,81), p=0,011 , NNT=4 (2;12)	<u>1,92</u> (1,05;3,50), p=0,034 , NNT=4 (2;34)

Definicja odpowiedzi – 0,5 krotnie odchylenie standardowe wyników wyjściowych

RR (95%CI), P-value, n obliczono na podstawie dostępnych danych. Dla wyników istotnych statystycznie obliczono NNT/NNH (95%CI).

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; AE-QoL - *Angioedema Quality of Life Questionnaire*; CI – przedział ufności; ITT - analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; MD – różnica średnich zmian; N – liczba pacjentów; n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; NNH – *numer needed to harm*; NNT – *numer needed to treat*; PLC – placebo; RR – ryzyko względne.

7.3.1.2. Odsetek pacjentów z ograniczeniami związanymi z funkcjonowaniem na podstawie kwestionariusza AE-QoL

Odnotowano istotnie statystycznie niższy odsetek pacjentów z ograniczeniami związanymi z codziennym funkcjonowaniem w każdym z analizowanych obszarów grupie leczonej LANA 300 mg/2wk w porównywaniu do grupy kontrolnej. Dla grupy leczonej lanadelumabem przyjmowanym co 4 tygodnie, w porównaniu do placebo, odnotowano istotne zmniejszenie ograniczeń związanych z pracą oraz stosunkami społecznymi (Tabela 69).

Tabela 69. Odsetek pacjentów z ograniczeniami związanymi z funkcjonowaniem na podstawie kwestionariusza AE-QoL [ITT, 26 tygodni] (Lumry 2021)

Badanie	Obszar	LANA 300 mg/2wk (N=26)	LANA 300 mg/4wk (N=27)	PLC (N=38)	LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
		n (%)	n (%)	n (%)	RR (95% CI), p-value	RR (95% CI), p-value
HELP	Praca	1 (4)	4 (14)	18 (47)	<u>0,08</u> (0,01;0,57), p=0,012 , NNT=3 (2;4)	<u>0,31</u> (0,12;0,82), p=0,018 , NNT=4 (2;9)
	Aktywność fizyczna	3 (12)	9 (32)	21 (55)	<u>0,21</u> (0,07;0,63), p=0,005 , NNT=3 (2;5)	0,60 (0,33;1,10), p=0,102

Badanie	Obszar	LANA 300 mg/2wk (N=26)	LANA 300 mg/4wk (N=27)	PLC (N=38)	LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wkvs PLC
		n (%)	n (%)	n (%)	RR (95% CI), p-value	RR (95% CI), p-value
	Czas wolny	2 (8)	6 (22)	17 (45)	<u>0,17</u> (0,04;0,68), p=0,012 NNT=3 (2;6)	0,50 (0,23;1,09), p=0,082
	Stosunki społeczne	2 (8)	5 (18)	19 (50)	<u>0,15</u> (0,04;0,60), p=0,007 NNT= 3 (2;5)	<u>0,37</u> (0,16;0,87), p=0,022 NNT=4 (2;11)

RR (95%CI), P-value, n obliczono na podstawie dostępnych danych. Dla wyników istotnych statystycznie obliczono NNT/NNH (95%CI). Ograniczenia dla analizowanych obszarów funkcjonowania oceniano na podstawie odpowiedzi pacjentów na poszczególne pytania domeny związanej z funkcjonowaniem dla kwestionariusza AE-QoL (odsetek pacjentów, którzy doświadczali wpływu objawów HAE na funkcjonowanie „bardzo często”, „często”, „czasami”). Dane odnoszą się do wyników raportowanych w 26 tygodniu badania. 2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; AE-QoL - *Angioedema Quality of Life Questionnaire*; CI – przedział ufności; ITT - analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; MD – różnica średnich zmian; N – liczba pacjentów; n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; NNH – *numer needed to harm*; NNT – *numer needed to treat*; PLC – placebo; RR – ryzyko względne.

7.3.1.3. Średnie wyniki dla kwestionariusza EQ-5D

W badaniu HELP, odnotowano porównywalne wartości dla części opisowej oraz wizualnej skali analogowej EQ VAS dla kwestionariusza EQ-5D w analizowanych ramionach terapeutycznych (Tabela 70).

Tabela 70. Średnie wyniki dla kwestionariusza EQ-5D [ITT, 26 tygodni] (Lumry 2021)

Badanie	Okres obserwacji	Domena	LANA 300 mg/2wk (N=26)	LANA 300 mg/4wk (N=27)	PLC (N=38)
			Średnia	Średnia	Średnia
HELP	Dzień 0	EQ-5D index (część opisowa)	0,89	0,87	0,89
	Dzień 182		0,88	0,87	0,88
	Dzień 0	VAS	81,2	82,8	81,9
	Dzień 182		83,2	82,5	84,2

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; EQ-5D - *European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire*; ITT - analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; N – liczba pacjentów; PLC – placebo; VAS – wizualna skala analogowa.

7.4. Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa w badaniu HELP przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ocenianego leczenia. W niniejszej analizie bezpieczeństwa uwzględniono wyłącznie wyniki dla pacjentów leczonych zgodnie z ChPL Takhzyro (tj. 300 mg LANA co 2 tygodnie lub co 4 tygodnie).

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) raportowane przez $\geq 5\%$ pacjentów leczonych lanadelumabem: ogółem, związane z leczeniem, ciężkie, prowadzące do przerwania leczenia, poszczególne TEAEs oraz

hospitalizacje. Dodatkowo oceniano częstość występowania reakcji nadwrażliwości, występowanie przeciwciał przeciwko lekowi, parametry laboratoryjne oraz zgony.

Dla danych ciągłych w pierwszej kolejności raportowano MD (95%CI), p-value obliczone przez autorów publikacji źródłowej; w dalszej kolejności, w przypadku braku dostępności wyników, dokonywano obliczeń własnych. Dla danych dychotomicznych dokonywano obliczeń własnych RR/RB (95%CI), p-value oraz NNT/NNH (95%CI), w przypadku różnic istotnych statystycznie.

Jeśli nie zaznaczono inaczej, wszystkie dane przedstawione w poniższych tabelach zostały zaczerpnięte z publikacji źródłowych.

7.3.1.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)

W badaniu HELP nie stwierdzono ciężkich TEAEs związanych z leczeniem oraz zgonów.

Nie stwierdzono znamiennych różnic w częstości występowania analizowanych TEAEs w grupie LANA 300 mg/4wk i PLC. W grupie LANA 300 mg/2wk w porównaniu do placebo stwierdzono istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo występowania TEAEs ogółem oraz TEAEs związanych z leczeniem w każdym z analizowanych okresów obserwacji (Tabela 71).

Tabela 71. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia [SAF, 26 tygodni] (Banerji 2018, Riedl 2020)

Badanie	Okres obserwacji	TEAE	LANA 300 mg/2wk (N=27)	LANA 300 mg/4wk (N=29)	PLC (N=41)	LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
			n (%)	n (%)	n (%)	RR (95% CI), p-value	RR (95% CI), p-value
HELP	0-182 dni	Ogółem	26 (96)	25 (86)	31 (76)	<u>1,27</u> (1,05;1,54), p=0,012 NNH=5 (3;18)	1,14 (0,91;1,43), p=0,257
	0-69 dni		25 (93)	23 (79)	26 (63)	<u>1,46</u> (1,13;1,89), p=0,004 , NNH=5 (3;10)	1,25 (0,93;1,68), p=0,141
	70-182 dni		22 (85)	18 (64)	24 (65)	<u>1,39</u> (1,02;1,91), p=0,039 , NNH=5 (3;53)	1,06 (0,72;1,56), p=0,765
	0-182 dni	Związane z leczeniem	19 (70)	14 (48)	14 (34)	<u>2,06</u> (1,26;3,37) p=0,004 NNH=3 (2;8)	1,41 (0,80;2,49), p=0,232
	0-69 dni		17 (63)	14 (48)	14 (34)	<u>1,84</u> (1,10;3,08), p=0,020 , NNH=4 (2;19)	1,41 (0,80;2,50), p=0,232
	70-182 dni		11 (42)	10 (36)	7 (19)	<u>2,39</u> (1,06;5,39), p=0,036 , NNH=5 (3;55)	2,02 (0,87;4,68), p=0,101
	0-182 dni	Ciężkie	1 (4)	3 (10)	0 (0)	4,50 (0,19;106,57), p=0,352	9,80 (0,53;182,78) p=0,126
	0-69 dni		0	2 (7)	0	–	5,83 (0,35;97,38), p=0,220
	70-182 dni		1 (4)	1 (4)	0	3,52 (0,18;69,41), p=0,408	3,34 (0,17;69,20), p=0,424

Badanie	Okres obserwacji	TEAE	LANA 300 mg/2wk (N=27)	LANA 300 mg/4wk (N=29)	PLC (N=41)	LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
			n (%)	n (%)	n (%)	RR (95% CI), p-value	RR (95% CI), p-value
	0-182 dni	Związane z leczeniem, ciężkie	0	0	0	–	–
	0-69 dni		0	0	0	–	–
	70-182 dni		0	0	0	–	–
	0-182 dni	Związane z leczeniem, poważne	–	–	–	–	–
	0-69 dni		0	0	1 (2)	0,50 (0,02;11,84) p=0,668	0,37 (0,01;10,93), p=0,564
	70-182 dni		0	1 (4)	0	–	3,34 (0,17;69,20), p=0,424
	0-182 dni	Prowadzące do przerwania leczenia	0	1 (3)	1 (2)	0,50 (0,02;11,84) p=0,668	1,41 (0,09;21,69) p=0,804
	0-69 dni		0	0	1 (2)	0,38 (0,01;11,75), p=0,578	0,37 (0,01;10,93), p=0,564
	70-182 dni		0	1 (4)	0	–	3,34 (0,17;69,20), p=0,424
	0-182 dni	Hospitalizacje związane z TEAEs	–	–	–	–	–
	0-69 dni		0	2 (7)	0	–	5,83 (0,35;97,38), p=0,220
	70-182 dni		1 (4)	1 (4)	0	3,52 (0,18;69,41), p=0,408	3,34 (0,17;69,20), p=0,424
	0-182 dni	Zgony	0	0	0	–	–
	0-69 dni		0	0	0	–	–
	70-182 dni		0	0	0	–	–

W analizie nie uwzględniono napadów HAE.

Dane dla okresu obserwacji 0-69 dni oraz 70-182 dni zaczerpnięto z publikacji Riedl 2020.

Poszczególne ciężkie TEAEs w okresie obserwacji 26 tygodni: LANA 300mg/2wk n=1 zakażenie cewnika, w grupie LANA 300mg/4wk n=1 odmiedniczkowe zapalenie nerek, n=1 uszkodzenie łąkotki, n=1 zaburzenie dwubiegunowe RR (95%CI), p-value obliczono na podstawie dostępnych danych. Dla wyników RR istotnych statystycznie obliczono NNT/NNH (95%CI).

– brak danych

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; CI – przedział ufności; LANA – lanadelumab; N – liczba pacjentów; n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; NNH – numer needed to harm; NNT – numer needed to treat; PLC – placebo; RR – ryzyko względne; SAF – safety population; TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

7.3.1.4. Poszczególne TEAEs występujące u ≥5% pacjentów

W analizowanych poszczególnych TEAEs, tylko w przypadku bólu głowy stwierdzono znamienne różnice zarówno między LANA 300 mg/2wk, jak i LANA 300 mg/4wk w odniesieniu do grupy kontrolnej (Tabela 72).

Tabela 72. Poszczególne TEAEs występujące u ≥5% pacjentów [SAF, 26 tygodni] (Banerji 2018, Riedl 2020)

Badanie	Okres obserwacji	TEAE	LANA 300 mg/2wk (N=27)	LANA 300 mg/4wk (N=29)	PLC (N=41)	LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
			n (%)	n (%)	n (%)	RR (95% CI), p-value	RR (95% CI), p-value
HELP	0-182 dni	Ból w miejscu iniekcji	14 (52)	9 (31)	12 (29)	1,77 (0,97;3,22), p=0,061	1,06 (0,52;2,18), p=0,874
	0-69 dni		13 (48)	9 (31)	12 (29)	1,65 (0,89;3,05), p=0,113	1,53 (0,82;2,86), p=0,181

Badanie	Okres obserwacji	TEAE	LANA 300 mg/2wk (N=27)	LANA 300 mg/4wk (N=29)	PLC (N=41)	LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
			n (%)	n (%)	n (%)	RR (95% CI), p-value	RR (95% CI), p-value
	70-182 dni	Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	7 (27)	7 (25)	8 (22)	1,33 (0,55;3,24), p=0,532	1,24 (0,50;3,03), p=0,642
	0-182 dni		10 (37)	7 (24)	11 (27)	1,38 (0,68;2,79), p=0,370	0,90 (0,40;2,04), p=0,800
	0-69 dni		2 (7)	3 (10)	4 (10)	0,76 (0,15;3,86), p=0,740	0,71 (0,14;3,61), p=0,677
	70-182 dni		9 (35)	5 (18)	9 (24)	1,52 (0,69;3,33), p=0,298	1,41 (0,64;3,12), p=0,392
	0-182 dni	Ból głowy	9 (33)	5 (17)	8 (20)	<u>1,71</u> (0,75;3,88), p=0,200	<u>0,88</u> (0,32;2,43), p=0,811
	0-69 dni		6 (22)	4 (14)	8 (20)	<u>1,14</u> (0,44;2,92), p=0,786	<u>1,06</u> (0,41;2,73), p=0,903
	70-182 dni		7 (27)	3 (11)	1 (3)	<u>10,63</u> (1,38;81,60), p=0,023, NNH=5 (3;16)	<u>9,90</u> (1,29;76,16), p=0,028, NNH=5 (3;19)
	0-182 dni		2 (7)	2 (7)	1 (2)	3,04 (0,29;31,87), p=0,354	2,83 (0,27;29,73), p=0,387
	0-69 dni	Rumień w miejscu iniekcji	2 (7)	2 (7)	1 (2)	3,04 (0,29;31,87), p=0,354	2,83 (0,27;29,74), p=0,387
	70-182 dni		1 (4)	1 (4)	0	3,52 (0,18;69,4), p=0,408	3,41 (0,17;69,20), p=0,424
	0-182 dni	Siniak w miejscu iniekcji	1 (4)	2 (7)	0 (0)	4,50 (0,19;106,57), p=0,352	7,00 (0,35;140,60), p=0,204
	0-182 dni	Zawroty głowy	1 (4)	3 (10)	0 (0)	4,50 (0,19;106,57), p=0,352	9,80 (0,53;182,78), p=0,126

W analizie nie uwzględniono napadów HAE.

Dane dla okresu obserwacji 0-69 dni oraz 70-182 dni zaczerpnięto z publikacji Riedl 2020.

RR (95%CI), p-value obliczono na podstawie dostępnych danych. Dla wyników RR istotnych statystycznie obliczono NNT/NNH (95%CI).

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; CI – przedział ufności; LANA – lanadelumab; N – liczba pacjentów; n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; NNH – numer needed to harm; NNT – numer needed to treat; PLC – placebo; RR – ryzyko względne; SAF – safety population; TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

7.3.1.5. Poszczególne TEAEs związane z leczeniem występujące u ≥5% pacjentów

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania rumienia, zasinienia w miejscu iniekcji oraz bólu głowy. W grupie leczonej LANA 300mg/2wk odnotowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo występowania bólu w miejscu iniekcji w porównaniu do placebo (RR: 1,93 (95% CI: 1,04;3,60), p=0,038) (Tabela 73).

Tabela 73. Poszczególne TEAEs związane z leczeniem występujące u ≥5% pacjentów [SAF, 26 tygodni] (Banerji 2018)

Badanie	TEAE	LANA 300 mg/2wk (N=27)	LANA 300 mg/4wk (N=29)	PLC (N=41)	LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
		n (%)	n (%)	n (%)	RR (95% CI), p-value	RR (95% CI), p-value
HELP	Ból w miejscu iniekcji	14 (52)	9 (31)	11 (27)	<u>1,93</u> (1,04;3,60), p=0,038, NNH=4 (3;56)	1,16 (0,55;2,43), p=0,700

Badanie	TEAE	LANA 300 mg/2wk (N=27)	LANA 300 mg/4wk (N=29)	PLC (N=41)	LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
		n (%)	n (%)	n (%)	RR (95% CI), p-value	RR (95% CI), p-value
	Rumień w miejscu iniekcji	2 (7)	2 (7)	11 (27)	0,28 (0,07;1,15), p=0,077	0,26 (0,06;1,07), p=0,063
	Siniak w miejscu iniekcji	1 (4)	2 (7)	0 (0)	4,50 (0,19;106,57), p=0,352	7,00 (0,35;140,60), p=0,204
	Ból głowy	1 (4)	3 (10)	1 (2)	1,52 (0,10;23,26), p=0,764	4,24 (0,46;38,77), p=0,201

W analizie nie uwzględniono napadów HAE

RR (95%CI), p-value obliczono na podstawie dostępnych danych. Dla wyników RR istotnych statystycznie obliczono NNT/NNH (95%CI).

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; CI – przedział ufności; LANA – lanadelumab; N – liczba pacjentów; n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; NNH – *numer needed to harm*; NNT – *numer needed to treat*; PLC – placebo; RR – ryzyko względne; SAF – *safety population*; TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

7.3.1.6. Reakcje nadwrażliwości

Jeden pacjent (4%) z grupy LANA 300 mg/2wk zgłosił 2 reakcje nadwrażliwości z objawami mrowienia w jamie ustnej i świądem o łagodnym i umiarkowanym nasileniu, który był przemijający i ustąpił bez konieczności leczenia lub dalszej premedykacji (pacjent kontynuował leczenie w fazie wydłużonej). U tego chorego nie stwierdzono nieprawidłowości w wynikach pomiarów laboratoryjnych ani obecności przeciwciał przeciw lekowi (Tabela 74).

Tabela 74. Reakcje nadwrażliwości [SAF, 26 tygodni] (Banerji 2018)

Badanie	Parametr	LANA 300 mg/2wk (N=27)	LANA 300 mg/4wk (N=29)	PLC (N=41)
		n (%)	n (%)	n (%)
HELP	Reakcje nadwrażliwości	1 (4)	0	0

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; LANA – lanadelumab; N – liczba pacjentów; n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; PLC – placebo; SAF – *safety population*;

7.3.1.7. Badania laboratoryjne

Nie stwierdzono znamiennych różnic w odsetkach pacjentów z istotnym klinicznie podwyższonym APTT między grupą leczoną LANA 300 mg/2wk, jak i LANA 300 mg/4wk w odniesieniu do grupy kontrolnej (Tabela 75).

Tabela 75. Odsetek chorych z istotnym klinicznie wysokim APTT [SAF, 26 tygodni] (Banerji 2018)

Badanie	Okres obserwacji	LANA 300 mg/2wk		LANA 300 mg/4wk		PLC		LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p-value	RR (95% CI), p-value
HELP	Dzień 28	26	2 (8)	29	0 (0)	39	0 (0)	7,41 (0,37;148,32), p=0,190	–
	Dzień 56	25	0 (0)	29	0 (0)	37	1 (2,7)	0,49 (0,02;11,50), p=0,656	–
	Dzień 98	22	1 (5)	27	0 (0)	35	0 (0)	4,70 (0,20;110,41), p=0,337	–

Badanie	Okres obserwacji	LANA 300 mg/2wk		LANA 300 mg/4wk		PLC		LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p-value	RR (95% CI), p-value
	Dzień 140	23	1 (4)	26	0 (0)	35	0 (0)	4,50 (0,19;105,93), p=0,351	–

RR (95%CI), p-value obliczono na podstawie dostępnych danych. Dla wyników RR istotnych statystycznie obliczono NNT/NNH (95%CI).

– brak danych

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; APTT - czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; CI – przedział ufności; LANA – lanadelumab; N – liczba pacjentów; n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; NNH – numer needed to harm; NNT – numer needed to treat; PLC – placebo; RR – ryzyko względne; SAF – safety population.

7.3.1.8. Immunogenność

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie punktów końcowych związanych z immunogennością leczenia między grupą lanadelumabu a grupą kontrolną (Tabela 76).

Tabela 76. Ocena immunogenności

Badanie	Ocena immunogenności	LANA 300 mg/2wk (N=27)	LANA 300 mg/4wk (N=29)	PLC (N=41)	LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
		n (%)	n (%)	n (%)	RR (95% CI), p-value	RR (95% CI), p-value
HELP	Rozpowszechnienie przeciwciał przeciwelektrowych*	4 (15)	3 (10)	3 (7)	2,02 (0,49;8,34), p=0,329	1,41 (0,31;6,52), p=0,657
	Częstość występowania przeciwciał przeciwelektrowych**	2 (7)	3 (10)	2 (5)	1,52 (0,23;10,14), p=0,666	2,12 (0,38;11,90), p=0,393
	Wcześniej występujące przeciwciała przeciwelektrowe^	2 (7)	1 (3)	1 (2)	3,04 (0,29;31,87), p=0,354	1,41 (0,09;21,69), p=0,804
	Odpowiedź indukowana leczeniem^^	2 (7)	2 (7)	2 (5)	1,52 (0,23;10,14), p=0,666	1,41 (0,21;9,47), p=0,721
	Odpowiedź wzmocniona leczeniem§	0 (0)	1 (3) §§	0 (0)	1,50 (0,03;73,41), p=0,838	4,20 (0,18; 99,61), p=0,374
	Przeciwciała przeciwelektrowe, nieneutralizujące	4 (15)	3 (10)	3 (7)	2,02 (0,49;8,34), p=0,329	1,41 (0,31;6,52), p=0,657
	Przeciwciała przeciwelektrowe, neutralizujące	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,50 (0,03;73,41), p=0,838	1,40 (0,03;68,60), p=0,865

*Zdefiniowane jako odsetek chorych z przeciwciałami przeciwelektrowymi (w tym z wcześniej występującymi) na populację badania w jakimkolwiek punkcie czasowym próby;

**Zdefiniowane jako odsetek chorych (w przeliczeniu na populację badania), u których stwierdzono serokonwersję lub zwiększenie (boosted) poziomu wcześniej występujących przeciwciał przeciwelektrowych;

^Wykryte przed rozpoczęciem leczenia;

^^ zdefiniowane jako ujemny wynik przed rozpoczęciem leczenia z ≥ 1 dodatnim wynikiem w kolejnym punkcie czasowym próby;

§ zdefiniowane jako dodatni wynik przed rozpoczęciem leczenia, którego poziom uległ zwiększeniu (boosted) po wdrożeniu leczenia;

§§u jednego dodatkowego pacjenta z wcześniej występującymi przeciwciałami przeciwelektrowymi odnotowano dodatni wynik po otrzymaniu terapii, jednak z uwagi na to, że miano przeciwciał było takie same jak w ocenie przed rozpoczęciem leczenia, nie opisano go w tym punkcie końcowym oceny immunogenności.

RR (95%CI), p-value obliczono na podstawie dostępnych danych. Dla wyników RR istotnych statystycznie obliczono NNT/NNH (95%CI).

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; CI – przedział ufności; LANA – lanadelumab; N – liczba pacjentów; n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; NNH – numer needed to harm; NNT – numer needed to treat; PLC – placebo; RR – ryzyko względne.

7.4.1.1. Utrata pacjentów z badania

Odsetki pacjentów utraconych z badania były porównywalne między ramionami terapeutycznymi (Tabela 77).

Tabela 77. Utrata pacjentów z badania [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018)

Punkt końcowy	LANA 300 mg/2wk (N=27)		LANA 300 mg/4wk (N=29)		PLC (N=41)		LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
	n	%	n	%	n	%	RR (95%CI), p-value	RR (95%CI), p-value
Ogółem	2	7	3	10	6	15	0,51 (0,11;2,33), p=0,381	0,71 (0,19;2,60), p=0,601
AEs	0	0	1	3	3	7	0,17 (0,01;4,28), p=0,280	0,47 (0,05;4,31), p=0,505
Wycofanie zgody	2	7	1	3	3	7	1,01 (0,18;5,66), p=0,989	0,47 (0,05;4,31), p=0,505
Wycofanie przez badacza	0	0	0	0	1	2	0,38 (0,01;11,75), p=0,578	0,37 (0,01;10,93), p=0,564
Utrata z okresu obserwacji	0	0	1	3	0	0	–	3,41 (0,17;69,20), p=0,424

RR (95%CI), p-value oraz % obliczono na podstawie dostępnych danych.

- brak danych; % - odsetek pacjentów ze zdarzeniem

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; AE – zdarzenie niepożądane; CI – przedział ufności; ITT - analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; N – liczba pacjentów; n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; PLC – placebo; RR – ryzyko względne.

8. Porównanie pośrednie Berinert 2000/3000 vs Takhzyro

8.1. Analiza wykonalności porównania pośredniego

8.1.1. Analiza heterogeniczności

W celu określenia zasadności przeprowadzenia porównania pośredniego dokonano oceny heterogeniczności włączonych badań w zakresie metodologii, populacji, schematu leczenia, definicji punktów końcowych oraz wyników uzyskanych we wspólnej grupie referencyjnej (placebo). Analizie poddano badanie porównujące podskórny C1-INH 60 IU SC (Berinert 2000/3000) vs PLC (COMPACT) oraz badanie porównujące lanadelumab (Takhzyro) z PLC (HELP).

8.1.1.1. Heterogeniczność metodologiczna

Analizowane badania zostały zaprojektowane jako randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe próby kliniczne fazy III, cechujące się niskim ryzykiem błędu systematycznego. Badania cechowały się istotną rozbieżnością metodologiczną w zakresie schematu badania (*cross-over* vs grupy równoległe) oraz okresu obserwacji (16 tygodni vs 26 tygodni) (Tabela 78).

Tabela 78. Ocena heterogeniczności w zakresie metodyki badań

Badanie	COMPACT	HELP
Porównanie	C1-INH 60 IU SC, C1-INH 40 IU SC, PLC	LANA 300 mg/2wk, LANA 300 mg/4wk, LANA 150 mg/4wk, PLC
Wielkość próby	Randomizacja: 90, leczenie: 86, ukończenie badania: 82	Randomizacja: 126, leczenie: 125, ukończenie badania: 113
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (38 ośrodków)	Wieloośrodkowe (41 ośrodków)
Faza badania	Faza 3	Faza 3
RCT	TAK	TAK
Schemat badania	Grupy naprzemienne (<i>cross-over</i>)	Grupy równoległe
Podwójne zaślepienie	TAK	TAK
Hipoteza	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Znormalizowana liczba napadów HAE/miesiąc	Liczba napadów HAE/miesiąc, dni 0-182
Analiza wyników*	ITT (skuteczność), SAF (bezpieczeństwo)	ITT (skuteczność), SAF (bezpieczeństwo)
Okres obserwacji	16 tygodni	26 tygodni
Ryzyko błędu systematycznego**	Niskie	Niskie

*ITT – wszyscy zrandomizowani pacjenci, analiza zgodnie z przydziałem pacjentów do schematu leczenia. SAF – wszyscy pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku, zgodnie z przydziałem pacjentów do schematu leczenia.

** Wg Cochrane Collaboration

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; CI – przedział ufności; IU – jednostka międzynarodowa; PLC – placebo; SAF – *safety population*; SC – podawany podskórnie.

8.1.1.2. Heterogeniczność kliniczna

W badaniach klinicznych włączonych do analizy populację docelową stanowili pacjenci ≥ 12 roku życia z nawracającymi napadami HAE typu I lub II. Badania różniły się w zakresie wyjściowego stopnia nasilenia choroby – do badania COMPACT w porównaniu do badania HELP włączano pacjentów z wyższą częstością napadów HAE okresie *run-in* (odpowiednio ≥ 2 napadów HAE/4 tygodnie, oraz ≥ 1 napad HAE/4 tygodnie; średnia napadów od 4,0 do 4,6 vs 3,5 do 4,0). W badaniu COMPACT sprecyzowano również kryteria ciężkości choroby, które definiowały pacjentów spełniających kryteria włączenia do okresu *run-in* – pacjenci musieli doświadczać co najmniej 4 napadów HAE w okresie 2 miesięcy przed włączeniem do okresu *run-in* (Tabela 79).

Tabela 79. Ocena heterogeniczności w zakresie charakterystyki populacji

Parametr		COMPACT		HELP		
		C1-INH 40 IU SC	C1-INH-60 IU SC	LANA 300 mg/2wk	LANA 300 mg/4wk	PLC
Wiek		≥ 12 lat		≥ 12 lat		
Typ HAE		Typ I lub II		Typ I lub II		
Napady HAE – włączenie do okresu <i>run-in</i>		≥ 4 napady HAE/2 miesiące w okresie 3 miesięcy		–		
Napady HAE – włączenie do okresu leczenia		≥ 2 napady HAE/4 tygodnie lub ≥ 1 napad/2 tygodnie		≥ 1 napad HAE/4 tygodnie		
N		45	45	27	29	41
Wiek, średnia (SD) w latach		42,4 (14,4)	36,8 (14,9)	40,3 (13,3)	39,5 (12,8)	40,1 (16,8)
Wiek, n (%)	≤ 18 lat	3 (6,7)	4 (8,9)	2 (7,4)	3 (10,3)	4 (9,8)
	18-65 lat	38 (84,4)	38 (84,4)	25 (92,6)	26 (89,7)	35 (85,4)
	≥ 65 lat	4 (8,9)	3 (6,7)	0 (0)	0 (0)	2 (4,9)
Płeć żeńska, n (%)		28 (62)	32 (71)	15 (55,6)	19 (65,5)	34 (82,9)
Masa ciała, średnia (SD) w kg		83,0 (23,0)	80,2 (24,6)	–	–	–
BMI, średnia (SD) w kg/m ²		29,5 (7,3)	27,7 (6,8)	31,0 (7,3)	28,1 (5,1)	27,5 (7,7)
Rasa, n (%)	Biała	40 (89)	44 (98)	26 (96,3)	23 (79,3)	39 (95,1)
	Czarna	3 (7)	1 (2)	1 (3,7)	6 (20,7)	2 (4,9)
	Azjatycka	1 (2)	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Inna	1 (2)	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Typ HAE, n (%)	Typ I	41 (91)	37 (82)	23 (85,2)	27 (93,1)	38 (92,7)

Parametr		COMPACT		HELP		
		C1-INH 40 IU SC	C1-INH-60 IU SC	LANA 300 mg/2wk	LANA 300 mg/4wk	PLC
	Typ II	4 (9)	8 (18)	4 (14,8)	2 (6,9)	3 (7,3)
Wiek w momencie wystąpienia objawów, średnia (SD) w latach		–	–	15,0 (8,7)	14,6 (11,2)	11,2 (8,2)
Liczba napadów HAE w ostatnich 3 miesiącach przed <i>screeningiem</i> , średnia (SD)		10,8 (6,7)	8,8 (6,4)	–	–	–
Liczba napadów HAE w ostatnich 12 miesiącach przed <i>screeningiem</i> , mediana (IQR)		–	–	20 (8-36)	24 (12-50)	30 (17-59)
Znormalizowana liczba napadów w okresie <i>run-in</i> , liczba ataków/miesiąc, n (%)	1 do <2	–	–	7 (25,9)	9 (31,0)	12 (29,3)
	2 do <3	–	–	6 (22,2)	5 (17,2)	8 (19,5)
	≥3	–	–	14 (51,9)	15 (51,7)	21 (51,2)
	3 do <4	–	–	7 (25,9)	3 (10,3)	3 (7,3)
	4 do <5	–	–	1 (3,7)	1 (3,4)	4 (9,8)
	5 do <10	–	–	6 (22,2)	10 (34,5)	12 (29,3)
	10 do <15	–	–	0 (0)	1 (3,4)	2 (4,9)
Liczba napadów/miesiąc w okresie <i>run-in</i> , średnia (SD)		4,6 (2,2)	4,0 (2,0)	3,5 (2,3)	3,7 (2,5)	4,0 (3,3)
Napady HAE obejmujące krtań, n (%)		–	–	20 (74,1)	17 (58,6)	27 (65,9)
Profilaktyka napadów HAE w ostatnich 3 miesiącach przed <i>screeningiem</i> , n (%)	Stosowanie profilaktyki	16 (36)	22 (49)	14 (51,9)	20 (69)	24 (52,5)
	Osoczipochodny C1-INH	9 (20)	14 (31)	11 (40,7)	18 (62,1)	22 (53,7)
	Profilaktyka doustna	8 (18)	11 (24)	0 (0)	1 (3,4)	1 (2,4)
	Danazol	6 (13)	10 (22)	–	–	–
	Stanozolol	2 (4)	0	–	–	–
	Oksandrolon	0	1 (2)	–	–	–
	Leczenie skojarzone*	–	–	3 (11,1)	1 (3,4)	1 (2,4)

Z uwagi na zastosowanie zaokrągleń, wartości procentowe mogą nie sumować się do 100.

*C1-INH i leczenie doustne.

– brak danych

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; BMI – indeks masy ciała; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; IU – jednostka międzynarodowa; IQR – rozstęp ćwiartkowy; n-liczba pacjentów; PLC – placebo; SC – podawany podskórnie; SD – odchylenie standardowe.

W badaniu COMPACT ocenianą interwencję stanowił C1-INH SC w dawce 60 IU, natomiast w badaniu HELP lanadelumab w dawce 300 mg, podawany co 2 lub 4 tygodnie. W grupach kontrolnych podawano placebo zgodne z interwencją (m.in. w celu zapewnienia podwójnego zaślepienia). W badaniach włączonych do analizy dozwolone było leczenie doraźne napadów HAE lub profilaktyka krótkoterminowa; pacjenci nie mogli stosować profilaktyki długoterminowej (Tabela 80).

Tabela 80. Ocena heterogeniczności w zakresie schematów leczenia

Badanie	COMPACT	HELP
Interwencja	C1-INH SC 60 IU	LANA 300 mg/2wk, LANA 300 mg/4wk
Komparator	PLC	PLC
Dozwolone leczenie	- Doraźne leczenie napadów HAE i profilaktyka przedzabiegowa (C1-INH, ikatybant, kalbitor, osocze) - Leczenie doustne	- Leczenie ataków choroby było prowadzone zgodnie ze standardami obowiązującymi w danym ośrodku - Możliwe leczenie: inhibitor C1 dopełniacza, ikatybant lub ekalantyd - Leczenie schorzeń współistniejących z wyjątkiem z zastosowaniem leków określonych jako zabronione - Profilaktyka krótkoterminowa ataków HAE, jeśli było to medycznie wskazane - Leczenie AEs występujących w trakcie badania
Leczenie zabronione	Rutynowa profilaktyka HAE za pomocą C1-INH	- Rutynowe leczenie zapobiegawcze, inhibitory konwertazy angiotensyny, egzogenne estrogeny, androgeny, - Leki/technologie oceniane w badaniach klinicznych

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; IU – jednostka międzynarodowa; PLC – placebo; SC – podawany podskórnie.

Definicje kluczowych punktów końcowych w poszczególnych badaniach, dla których dostępne były wyniki, były w dużym zakresie zbieżne; w przypadku nielicznych punktów końcowych odnotowano pewne różnice (Tabela 81).

W obu badaniach pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła średnia miesięczna liczba napadów HAE. W badaniu COMPACT, zastosowano normalizację względem liczby dni, przez które pacjent był leczony a dane analizowano z zastosowaniem modelu mieszanego; w badaniu HELP zastosowano regresję Poissona dostosowaniem względem wyjściowej częstości napadów HAE. W badaniach włączonych do analizy, procentowe zmniejszenie liczby napadów HAE oceniano względem placebo (badanie COMPACT) lub wartości osiąganych przez pacjentów w okresie *run-in*. Ocenę jakości życia związanej ze stanem zdrowia przeprowadzano za pomocą odmiennych kwestionariuszy – w badaniu COMPACT zastosowano kwestionariusze generyczne: *European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire* (EQ-5D), *Hospital anxiety and Depression Scale* (HADS), *Work Productivity and Activity Impairment* (WPAI), oraz *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TQSM), podczas gdy w badaniu HELP pacjenci oceniali jakość życia za pomocą kwestionariusza specyficznego (Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL)) i tylko jednego kwestionariusza generycznego – *European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire* (EQ-5D).

W ocenie bezpieczeństwa w obu badaniach uwzględniono zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane prowadzące do

przerwania leczenia, reakcje miejscowe, reakcje anafilaktyczne, obecność przeciwciał przeciwko stosowanemu leczeniu, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony.

Tabela 81. Ocena heterogeniczności w zakresie definicji kluczowych punktów końcowych

Badanie	COMPACT	HELP
Liczba napadów HAE	Średnia liczba napadów na miesiąc; znormalizowana czasowo – uwzględnienie liczby dni, w których pacjent przyjmował badane leczenie; różnice średnich obliczane metodą najmniejszych kwadratów (LSMD); 95% przedział ufności oraz wartość p obliczana za pomocą modelu mieszanego uwzględniającego korelację między pacjentami, okres obserwacji 14 tygodni [pierwszorzędowy]	Średnia liczba napadów na miesiąc, okres obserwacji: 26 tygodni [pierwszorzędowy] Dni 14-182 Dni 70-182 Dni 0-69 Analiza z zastosowaniem regresji Poissona, z dostosowaniem względem wyjściowej częstości napadów HAE.
Zmniejszenie liczby napadów HAE	Zmniejszenie liczby napadów względem placebo (%), mediana i średnia, okres obserwacji 14 tygodni [pierwszorzędowy]	Zmniejszenie liczby napadów względem okresu run-in
Odpowiedź na leczenie $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$	Liczba (%) pacjentów ze zmniejszeniem liczby napadów HAE względem placebo o $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$, okres obserwacji 14 tygodni [drugorzędowy]	Liczba (%) pacjentów ze zmniejszeniem liczby napadów HAE względem wartości obserwowanej w trakcie okresu run-in o $\geq 50\%$, $\geq 70\%$ i $\geq 90\%$, okres obserwacji: 26 tygodni [wyjaśniający] Dni 0-69 (10 tygodni), $\geq 50\%$, $\geq 60\%$, $\geq 70\%$, $\geq 80\%$, $\geq 90\%$
Liczba zastosowań leczenia ratunkowego	Średnia liczba zastosowań leczenia ratunkowego w miesiącu; znormalizowana czasowo – uwzględnienie liczby dni, w których pacjent przyjmował badane leczenie; różnice średnich obliczane metodą najmniejszych kwadratów (LSMD); 95% przedział ufności oraz i wartość p obliczana za pomocą modelu mieszanego uwzględniającego korelację między pacjentów, okres obserwacji 14 tygodni [drugorzędowy]	–
Zmniejszenie liczby zastosowań leczenia ratunkowego	Mediana i średnia (%), zmniejszenie względem placebo, okres obserwacji 14 tygodni [drugorzędowy]	–
Dni z objawami HAE	Średnia liczba dni na miesiąc, znormalizowana czasowo, okres obserwacji 14 tygodni [wyjaśniający]	–
Dni bez napadów HAE	–	Średnia liczba dni bez napadów HAE na miesiąc, tj. dni kalendarzowych bez ataku HAE potwierdzonego przez badacza, okres obserwacji 26 tygodni [wyjaśniający]
Nasilenie napadów HAE	Średnie nasilenie napadów HAE, ocena nasilenia napadów: łagodny 1 punkt, umiarkowany 2 punkty, ciężki 3 punkty, okres obserwacji 14 tygodni [wyjaśniający]	–
	Liczba pacjentów z napadami HAE o poszczególnym stopniu nasilenia (łagodne, umiarkowane, ciężkie), okres obserwacji 14 tygodni [wyjaśniający]	Liczba pacjentów z napadami o poszczególnym stopniu nasilenia (łagodne, umiarkowane, ciężkie), okres obserwacji: 26 tygodni [wyjaśniający] Dni 0-69 Dni 70-182
	–	Średnia liczba napadów na miesiąc, napady umiarkowane i ciężkie, okres obserwacji: 26 tygodni [drugorzędowy] Dni 0-69

Badanie	COMPACT	HELP
Brak napadów HAE	Liczba (%) pacjentów bez napadów HAE, okres obserwacji 14 tygodni [wyjaśniający]	Liczba pacjentów bez napadów HAE, okres obserwacji: 26 tygodni [wyjaśniający] Dni 0-69 Dni 70-182
Zmniejszenie liczby napadów HAE do <1	Zmniejszenie liczby napadów HAE do <1 w okresie 4 tygodni, ocena u pacjentów z co najmniej 1 napadem HAE w okresie 4 tygodni leczenia placebo, okres obserwacji 14 tygodni [wyjaśniający]	–
Suma nasilenia objawów HAE	Znormalizowana czasowo suma nasilenia objawów HAE, objawy HAE codziennie oceniane w skali 1-3 (1-łagodny, 2-umiarkowany, 3-ciężki). Suma nasilenia napadów obliczana jako suma nasilenia napadów w okresie leczenia/liczba dni z objawami HAE w okresie leczenia, okres obserwacji 14 tygodni [wyjaśniający]	–
Suma nasilenia objawów HAE i leczenia ratunkowego	Znormalizowana czasowo suma nasilenia objawów HAE i leczenia ratunkowego, zastosowanie leczenia ratunkowego – 2-tak, 1-nie. Nasilenie objawów pomnożone przez kod leczenia ratunkowego (0-1) dla każdego dnia; następnie wartości te były sumowane oraz dzielone przez liczbę dni z objawami HAE w okresie leczenia, okres obserwacji 14 tygodni [wyjaśniający]	–
Czas trwania napadów HAE	Średnia/mediana czasu trwania napadów HAE (dni), okres obserwacji 14 tygodni	Średni czas trwania napadu HAE, okres obserwacji 26 tygodni
	–	Liczba (%) pacjentów z napadami HAE wg czasu trwania (<12 godzin, 12-24 godziny, 24-48 godzin, >48 godzin), okres obserwacji 26 tygodni
Napady HAE wg umiejscowienia	Liczba napadów HAE wg umiejscowienia (krtani, napady brzuszne, obwodowe, układ moczowo-płciowy, twarz, klatka piersiowa, krtani), okres obserwacji 14 tygodni	Liczba napadów HAE wg umiejscowienia (w obrębie jamy brzusznej, krtani, obwodowe), okres obserwacji 26 tygodni
	Liczba pacjentów (%) z napadami HAE w obrębie krtani, okres obserwacji 14 tygodni	Liczba pacjentów (%) z napadami HAE w obrębie jamy brzusznej, krtani, obwodowe, okres obserwacji 26 tygodni
Napady HAE wymagające leczenia ratunkowego	–	Średnia liczba napadów HAE na miesiąc, napady wymagające zastosowania leczenia ratunkowego, okres obserwacji: • 26 tygodnie [drugorzędowy] • Dni 0-69
	–	Liczba pacjentów (%) z napadami HAE wymagającymi leczenia ratunkowego, okres obserwacji 26 tygodni
	Liczba napadów HAE wymagających leczenia ratunkowego ogółem oraz z podziałem na interwencje (C1-INH IV, ikatytbant, inne), okres obserwacji 14 tygodni	Liczba napadów HAE wymagających leczenia ratunkowego ogółem, okres obserwacji 26 tygodni
Napady HAE wymagające leczenia wspomagającego	–	Liczba napadów HAE wymagających stosowania leczenia wspomagającego, okres obserwacji 26 tygodni
	–	Liczba pacjentów (%) z napadami HAE wymagającymi stosowania leczenia doraźnego, okres obserwacji 26 tygodni
Wczesna odpowiedź na leczenie	Pacjenci z napadami HAE, napady HAE ogółem, łagodne, umiarkowane, ciężkie, 2 tygodniowy okres obserwacji	–
Napady HAE zagrażające życiu	–	Średnia liczba napadów na miesiąc; napad HAE zagrażający życiu: jakiegokolwiek atak spełniający którekolwiek z kryteriów: o nasileniu ciężkim,

Badanie	COMPACT	HELP
		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), okres obserwacji 26 tygodni [wyjaśniający]
Jakość życia	<i>Hospital anxiety and Depression Scale (HADS), Work Productivity and Activity Impairment (WPAI), Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TQSM)</i> [wyjaśniający]	<i>Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL)</i>
	<i>European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire (EQ-5D)</i> [wyjaśniający]	<i>European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire (EQ-5D)</i>
AEs	Ogółem, związane z leczeniem, w miejscu podania, prowadzące do przerwania leczenia, obecność przeciwciał neutralizujących, reakcje anafilaktyczne, zakażenia, zgony, zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie występujące u $\geq 5\%$ pacjentów, wytypowane AEs, niewytypowane AEs, iniekcje prowadzące do reakcji w miejscu podania, okres obserwacji 16 tygodni	Działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs): ogółem, związane z leczeniem (ogółem, ciężkie, poważne), prowadzące do przerwania leczenia, w miejscu podania, występujące u $\geq 5\%$ pacjentów, zgony, reakcje nadwrażliwości, immunogenność (w tym obecność przeciwciał przeciwko lekowi), okres obserwacji 26 tygodni
SAEs	Ogółem oraz pojedyncze SAEs, okres obserwacji 16 tygodni	Ogółem, związane z leczeniem, okres obserwacji 26 tygodni

Kolorem wyróżniono zbieżne punkty końcowe

- brak danych

AE – zdarzenie niepożądane; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; EQ-5D - *European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire*; HADS - *Hospital anxiety and Depression Scale*; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; IV – podawany dożylnie; LSMD - różnice średnich obliczane metodą najmniejszych kwadratów; SAE - Ciężkie zdarzenie niepożądane; TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia; TQSM - *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*; WPAI - *Work Productivity and Activity Impairment*.

8.1.1.3. Wyniki uzyskane we wspólnej grupie referencyjnej

Porównanie efektów terapeutycznych raportowanych w grupach kontrolnych obu badań wskazuje na istotne rozbieżności.

Istotną rozbieżność można zaobserwować dla punktu końcowego oceniającego średnią miesięczną liczbę napadów HAE. W badaniu COMPACT, pacjenci zrandomizowani do grupy PLC charakteryzowali się ponad 2-krotnie wyższą liczbą napadów HAE w okresie obserwacji (4,03 (95%CI: 3,51;4,55)), w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo w badaniu HELP (1,97 (1,64; 2,36)).

Ramiona referencyjne wykazywały istotne różnice również w stopniu nasilenia napadów. W badaniu COMPACT w grupie placebo dominowali pacjenci z ciężkimi napadami, którzy stanowili 69% ogółu pacjentów z napadami HAE, podczas gdy w grupie PLC badania HELP ciężkie napady odnotowano u jedynie 34% pacjentów.

Profil zdarzeń niepożądanych obserwowanych w grupie referencyjnej obu badań można uznać za porównywalny.

8.1.2. Porównanie pośrednie C1-INH 60 IU SC vs LANA wg danych literaturowych

W toku prac nad niniejszą analizą efektywności klinicznej, zidentyfikowano następujące analizy, w których autorzy podjęli próbę przeprowadzenia porównania pośredniego C1-INH SC 60 IU z lanadelumabem:

- raport *European Medicines Agency* (EMA) 2018 [52],
- raport *The Institute for Clinical and Economic Review* (ICER) 2018 [53],
- doniesienie konferencyjne Fridman 2020 [54].

Raport EMA

Autorzy raportu opracowanego przez EMA wskazują występowanie trudności w przeprowadzeniu porównania pośredniego C1-INH SC vs LANA ze względu na szereg różnic między badaniami COMPACT oraz HELP:

- projekt badania: badanie COMPACT zostało przeprowadzone w grupach naprzemiennych, natomiast badanie HELP w schemacie grup równoległych;
- czas trwania badania: w badaniu HELP okres obserwacji wynosił 26 tygodni (badanie COMPACT – 16 tygodni);
- analiza statystyczna: pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu COMPACT analizowano w modelu mieszanym, zakładającym rozkład ciągły danych; w badaniu HELP zastosowano analizę za pomocą uogólnionego modelu liniowego, zakładając rozkład Poissona z dostosowaniem względem wyjściowej częstości napadów HAE.

W analizie EMA dokonano zestawienia danych, na podstawie którego wnioskowano o porównywalnej efektywności klinicznej produktu leczniczego Berinert 2000/3000 oraz Takhzyro. Przeprowadzono również porównanie pośrednie (aczkolwiek obarczone pewnymi ograniczeniami, wynikającymi z ww. czynników), którego wyniki wskazywały na brak różnic w efektach klinicznych pomiędzy interwencjami. Szczegółowe wyniki analizy przedstawiono w Załączniku 15.10.

Raport ICER 2018

Celem raportu była porównawcza ocena efektywności klinicznej oraz ekonomicznej długoterminowej profilaktyki napadów HAE za pomocą preparatów Cinryze, Berinert 2000/3000 oraz Takhzyro. Ze względu na istotną heterogeniczność kliniczną, niską liczebność populacji oraz różnice w metodologii badań, autorzy raportu odstąpili od wykonania ilościowego porównania pośredniego.

Fridman 2020

Celem badania była standaryzacja metod statystycznych zastosowanych w badaniach COMPACT (model mieszany, uwzględniający korelację w obrębie pojedynczego pacjenta) oraz HELP (model regresji Poissona). Standaryzacja opierała się na ponownej analizie statystycznej indywidualnych danych pacjentów z badania COMPACT, z zastosowaniem metodologii umożliwiającej przeprowadzenie porównania pośredniego między C1-INH SC 60 IU oraz lanadelumabem. Wyniki przeprowadzonego porównania wskazywały na zbliżoną skuteczność obu metod profilaktyki długoterminowej w zakresie względnego zmniejszenia częstości napadów HAE względem PLC oraz występowania przewagi C1-INH SC nad LANA w zakresie redukcji bezwzględnej. Wg autorów badania, wpływ na uzyskany wynik mogły mieć różnice w odnotowanej częstości napadów HAE w okresie run-in obu badaniach (grupa C1-INH SC 60 IU: 4 napady HAE/miesiąc, grupa PLC badania HELP: 2 napady HAE/miesiąc).

Szczegółowe wyniki analizy przedstawiono w Załączniku 15.12.

8.1.3. Podsumowanie

Analiza heterogeniczności wskazuje na istotne rozbieżności pomiędzy badaniami zarówno pod względem sposobu przeprowadzenia, charakterystyki wyjściowej pacjentów, jak również sposobu oceny punktów końcowych. Zaobserwowana heterogeniczność mogła mieć istotny wpływ na uzyskiwane rezultaty, co odzwierciedlają różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy grupami kontrolnymi obu badań.

Wobec istotnych rozbieżności pomiędzy badaniami COMPACT oraz HELP wnioskowanie o względnej skuteczności i bezpieczeństwie C1-INH 60 IU SC oraz lanadelumabu byłoby obarczone znacznego stopnia niepewnością, bez żadnej wartości dla podejmowania decyzji refundacyjnych. W związku z powyższym w ramach niniejszej analizy ograniczono się wyłącznie do zestawienia wyników obu badań. Podejście to znajduje uzasadnienie w dostępnej literaturze.

8.1.4. Dane kliniczne na potrzeby analizy ekonomicznej

Na potrzeby analizy ekonomicznej, aby było możliwe przeprowadzenie porównania efektywności kosztowej C1-INH z lanadelumabem, wykorzystano publikację Fridman 2020, która zawiera jedyne dostępne porównanie (nazwane pośrednim) i przelicza punkt końcowy: zmniejszenie częstości napadów HAE/miesiąc w porównaniu do placebo. Takie podejście wiąże się z ograniczeniami, które zostały przedstawione w analizie ekonomicznej, jednak w świetle znaczącej heterogeniczności badań COMPACT oraz HELP, jest jedynym dostępnym

podejściem. Z tego powodu dane przedstawione w Załączniku 15.12.2 zostały wykorzystane w modelu ekonomicznym.

8.2. Wyniki porównania pośredniego C1-INH 60 IU SC vs LANA

8.2.1. Zestawienie jakościowe

Zestawienie jakościowe parametrów skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy C1-INH 60 IU SC oraz LANA 300 mg/2wk, LANA 300 mg/4wk na podstawie zidentyfikowanych badań możliwe było dla wybranych punktów końcowych (Tabela 82).

Skuteczność kliniczna

Na podstawie analizy jakościowej danych zebranych w badaniach COMPACT oraz HELP, można wnioskować o porównywalnej skuteczności leków Berinert 2000/3000 oraz Takhzyro w zakresie zmniejszenia obciążenia pacjentów występowaniem napadów choroby.

Obie terapie wykazały przewagę nad placebo w zakresie efektywności klinicznej. Średnia miesięczna liczba napadów HAE dla C1-INH 60 IU SC wynosiła 0,52 (95%CI: 0,00;1,04), porównywalną częstość obserwowano w ramieniu HELP w ramieniu lanadelumabu 300 mg/4wk (0,53 (95%CI: 0,35;0,77)), natomiast nieco niższą w ramieniu LANA 300 mg/2wk (0,26 (95%CI:0,14;0,45)). Średnie procentowe zmniejszenie liczby napadów HAE, odpowiedź na leczenie, nasilenie napadów HAE, czas trwania napadu HAE oraz odsetki pacjentów bez napadów HAE kształtowały się na bardzo podobnym poziomie.

Wyniki badań uwzględnionych w zestawieniu jakościowym wskazują na niższą częstość występowania napadów HAE w obrębie krtani u pacjentów leczonych produktem Berinert 2000/3000 w porównaniu do lanadelumabu (0% vs 11% oraz 3% odpowiednio dla C1-INH 60 IU SC, LANA 300 mg/2wk, LANA 300 mg/4wk).

C1-INH 60 IU SC miał nieco wyższy wynik w wizualnej skali analogowej (VAS) dla kwestionariusza EQ-5D w porównaniu do lanadelumabu 300 mg/2wk oraz 300 mg/4wk (odpowiednio: 86,1 vs 83,2 i 82,5).

Bezpieczeństwo

Zestawienie jakościowe wyników badań COMPACT oraz HELP sugeruje nieco mniej korzystny profil bezpieczeństwa lanadelumabu w porównaniu do C1-INH. W badaniu COMPACT, Berinert 2000/3000 charakteryzował się porównywalnym profilem bezpieczeństwa do placebo. W badaniu HELP w ramieniu lanadelumabu 300 mg/2wk obserwowano istotnie statystycznie wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych

ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz reakcji miejscowych (ból w miejscu iniekcji).

W ramieniu lanadelumabu 300 mg/2wk oraz 300 mg/4wk w porównaniu do C1-INH 60 IU SC obserwowano wyższy odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi ogółem (96%, 86% vs 70%), związanymi z leczeniem (70%, 48% vs 35%), reakcjami miejscowymi (52%, 31% vs 35%), oraz ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (4%, 10% vs 0%). Ponadto, w badaniu HELP odnotowano występowanie przeciwciał przeciwko lekowi u 7-10% pacjentów leczonych lanadelumabem, podczas gdy w badaniu COMPACT u żadnego z pacjentów nie odnotowano tego rodzaju reakcji immunologicznej.

Tabela 82. Zestawienie jakościowe wyników badań COMPACT (14 tygodni) oraz HELP (26 tygodni)

Badanie		COMPACT			HELP	
		C1-INH 60 IU SC	PLC	LANA 300 mg/2wk	LANA 300 mg/4wk	PLC
Średnia (95%CI) liczba napadów HAE/ miesiąc		0,52 (0,00;1,04)	4,03 (3,51;4,55)	0,26 (0,14;0,45)	0,53 (0,35;0,77)	1,97 (1,64; 2,36)
Średnie procentowe zmniejszenie liczby napadów HAE względem placebo, %		84%	–	87%	73%	–
Odpowiedź na leczenie (% pacjentów)	≥50%	90%	–	100%	100%	32%
	≥70%	83%	–	89%	76%	10%
	≥90%	58%	–	67%	55%	5%
Napady HAE wg stopnia nasilenia (% pacjentów)	Łagodne	18%	2%	11%	21%	2%
	Umiarkowane	29%	22%	37%	35%	61%
	Ciężkie	9%	69%	7%	14%	34%
Pacjenci bez napadów HAE (% pacjentów)		40%	7%	44%	31%	2%
Średni (SD) czas trwania napadu HAE (dni)		1,58 (0,98)	1,64 (0,66)	1,11 (0,95) **	1,08 (0,88) **	1,40 (0,98) **
Napady HAE w obrębie krtani (% pacjentów)		0	20%	11%	3%	20%
Napady HAE wg umiejscowienia (% napadów)	Krtani	0	3%	7%	1%	2%
	Jama brzuszna	54%	45%	50%	74%	43%
	Obwodowe	32%	32%	44%	25%	55%
Napady HAE leczone doraźnie (% napadów)		49%	76%	83%	83%	88%
EQ-5D, średnia	VAS	86,1	78,1	83,2	82,5	84,2
AEs (% pacjentów) ††	Ogółem	70%	71%	96%	86%	76%
	Związane z leczeniem (TRAEs)	35%	26%†	70%	48%	34%
	Reakcje miejscowe	35%	26%	52%^	31%^	29%^

Badanie		COMPACT		HELP		
		C1-INH 60 IU SC	PLC	LANA 300 mg/2wk	LANA 300 mg/4wk	PLC
	Przerwanie leczenia	5%	1%†	0	3%	2%
	Zgony	0	0	0	0	0
SAEs (% pacjentów) ††	Ogółem	0	2%	4%	10%	0
	Związane z leczeniem	0	0	0	0	0
Reakcje nadwrażliwości (% pacjentów)		7%	1†	4%	0	0
Przeciwciała przeciwko lekowi (% pacjentów)		0	0	7%	10%	5%

*Zmniejszenie liczby napadów względem okresu run-in. W badaniu COMPACT porównanie względem placebo

**W badaniu HELP raportowaną jednostkę czasu stanowiły godziny. Na potrzeby zestawienia jakościowego dokonano standaryzacji jednostek.

^W badaniu HELP nie raportowano odsetka pacjentów z jakimkolwiek zdarzeniem o charakterze reakcji miejscowej. Na potrzeby zestawienia jakościowego uwzględniono dane dotyczące odsetka pacjentów raportujących ból w miejscu iniekcji, które stanowiło najczęstszą reakcję miejscową w badaniu HELP.

† Dane dla obu ramion PLC łącznie (PLC, 40 IU, PLC, 60 IU)

†† W badaniu HELP analizowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

- brak danych

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; AE – zdarzenie niepożądane; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; IU – jednostka międzynarodowa; PLC – placebo; SAE - Ciężkie zdarzenie niepożądane; SC – podawany podskórnie; TRAE – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem.

8.2.2. Podsumowanie

Zestawienie jakościowe wyników badań COMPACT (C1-INH 60 IU SC) i HELP (LANA 300 mg/2wk, LANA 300 mg/4wk) wskazuje na porównywalną skuteczność obu terapii w profilaktyce długoterminowej napadów HAE, przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa C1-INH 60 IU SC.

9. Dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa (COMPACT OLE)

9.1. Charakterystyka badania

9.1.1. Metodyka

W otwartym badaniu fazy rozszerzonej do badania COMPACT (COMPACT OLE, NCT02316353), przeprowadzonym w schemacie grup równoległych, oceniano długoterminową (146 tygodni) skuteczność i bezpieczeństwo stosowania C1-INH w podaniu podskórnym w dawce 40 IU oraz 60 IU). Do badania włączono 126 pacjentów w wieku ≥ 6 lat, z diagnozą HAE typu I lub II i historią częstych napadów HAE (Tabela 83). Badanie wniosło też dane dotyczące wpływu wnioskowanej interwencji na kobiety w ciąży.

W badaniu włączonym do analizy oceniano bezpieczeństwo stosowania C1-INH w długim okresie obserwacji (pierwszorzędowy punkt końcowy), liczbę napadów, odpowiedź na leczenie, stosowanie leczenia ratunkowego (drugorzędowe punkty końcowe) (Załącznik 15.9).

Badanie cechowało się umiarkowaną wiarygodnością ocenianą w skali *Cochrane Collaboration*. W badaniu fazy rozszerzonej zastosowano prawidłową metodę randomizacji – randomizację blokową ze stratyfikacją. Dane raportowane w publikacji i protokole badania nie pozwoliły na jednoznaczną ocenę ryzyka błędu systematycznego odnośnie utajnienia reguły alokacji (ryzyko niejasne). W badaniu nie zastosowano zaślepienia (*open label*), w związku z czym ryzyko błędu detekcji i przeprowadzenia badania było wysokie. Dla reszty domen narzędzia *Cochrane Collaboration* ryzyko błędu zostało ocenione jako niskie (Załącznik 15.8).

Tabela 83. Metodyka badania COMPACT OLE

Badanie	COMPACT OLE
Identyfikator badania/akronim	NCT02316353 [16], EudraCT 2014-001054-42/COMPACT OLE, CSL830_3002
Publikacje	<u>Publikacja główna:</u> Craig 2019 [18], NCT02316353 [19], EudraCT 2014-001054-42 [21] <u>Pozostałe publikacje:</u> CSL830_3002 [22], Lumry 2021 [24], Bernstein 2020 [35], Levy 2020 [34], Levy, 2020a [51], Craig 2019a [31], Levy 2019 [30], Zuraw 2019 [32]
Cel badania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania C1-INH w podaniu podskórnym (Berinert 2000/3000) w zapobieganiu napadom HAE w długim okresie obserwacji
Sponsor	CSL Behring
Data rekrutacji	12.2014-05.2016
Liczba ośrodków, lokalizacja	Wieloośrodkowe (32 ośrodki: USA, Australia, Kanada, Niemcy, Czechy, Węgry, Izrael, Włochy, Rumunia, Hiszpania, Wielka Brytania)

Badanie	COMPACT OLE
Typ badania	Badanie rozszerzone (<i>extension study</i>), randomizowane, faza 3b, schemat grup równoległych, otwarte (<i>open label</i>)
Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Hipoteza badawcza	–
Randomizacja	1:1, randomizacja blokowa ze stratyfikacją (względem kryteriów włączenia – wcześniej nieleczeni, przerwanie leczenia C1-INH, kontynuacja C1-INH), utajnienie kodu randomizacji (<i>allocation concealment</i>): brak danych
Zaślepienie	Badanie otwarte (<i>open label</i>)
Populacja	Pacjenci ≥ 6 lat z HAE typu I lub II
Porównanie/ramiona badania	C1-INH 40 IU SC, C1-INH 60 IU SC
Liczba pacjentów poddanych screeningowi	131
Liczba randomizowanych pacjentów	126
Punkty końcowe*	<u>Pierwszorzędowe (<i>primary</i>):</u> • Zdarzenia niepożądane (AEs) prowadzące do przerwania leczenia; • AEs zatorowo-zakrzepowe; • Anafilaksja; • Napady HAE prowadzące do hospitalizacji; • Wytypowane AEs (reakcje w miejscu podania) o ciężkim (<i>severe</i>) nasileniu; • Występowanie ciężkich (<i>serious</i>) zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs); • Pojawienie się przeciwciał anty-C1-INH. <u>Drugorzędowe (<i>secondary</i>):</u> • Odsetek pacjentów z ciężkimi AEs (SAEs), czasowo związanymi AEs, zwiększeniem ryzyka zatorowo-zakrzepowego, przeciwciałami anty C1-INH, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych; • Odsetek iniekcji skutkujący wystąpieniem reakcji miejscowych; • Odsetek pacjentów z przynajmniej jedną reakcją miejscową; • Odsetek pacjentów z pozytywnym wynikiem badania dla HIV/HCV/HBV • Pacjenci ze znormalizowaną liczbą napadów HAE < 1 napad/miesiąc; • Odpowiedź na leczenie: zmniejszenie liczby napadów względem wartości wyjściowych $\geq 50\%$; • Znormalizowana liczba napadów HAE; • Stosowanie leczenia ratunkowego; • Czas trwania napadu HAE; • Liczba dni z objawami HAE. <u>Wyjaśniające:</u> • Farmakokinetyka, farmakodynamika; • Jakość życia związana ze stanem zdrowia (HRQoL) oceniana za pomocą <i>European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire</i> (EQ-5D), <i>Work Productivity and Activity Impairment</i> (WPAI), <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i> (TSQM), <i>Hospital anxiety and Depression Scale</i> (HADS).
Schemat badania	Screening (4 tygodnie), okres leczenia (52 tygodnie), <i>follow-up</i> (2 tygodnie). Opcjonalnie: etap <i>extension</i> (88 tygodni leczenia+2 tygodnie <i>follow-up</i>). Okres leczenia podzielony na 3 etapy: • 1 etap badania: 24 tygodnie, ustalona dawka (<i>fixed dose</i>), pacjenci z ≥ 12 napadami HAE/4 tygodnie kwalifikowali się do zwiększenia dawki o 20 IU/kg, do max. 80 IU/kg;

Badanie	COMPACT OLE
	2 etap badania: 28 tygodni, dostosowanie dawki (<i>dose adjustment</i>), pacjenci z ≥ 3 napady/8 tygodni kwalifikowali się do zwiększenia dawki (optymalizacja leczenia) - Etap rozszerzony (<i>extension</i>): 88 tygodnie, opcjonalnie, dla pacjentów z USA, umożliwiającą im kontynuację leczenia.
Okres leczenia/ obserwacji	<u>Okres leczenia:</u> 52 tygodnie (dla pacjentów biorących udział fazie <i>extension</i>: 140 tygodni). Czas leczenia u pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku wynosił 2-140 tygodni (mediana: 52,6, średnia (SD): 75,5 (39,5)). <u>Okres obserwacji:</u> 58 tygodni (dla pacjentów biorących udział fazie <i>extension</i>: 146 tygodni) – ocena skuteczności i bezpieczeństwa
Utrata pacjentów	<u>C1-INH 40 IU SC (N=63):</u> 1 okres leczenia: n=5 (wycofanie przez pacjenta); 2 okres leczenia: n=3 (ciąża, wycofanie przez pacjenta, bóle mięśniowe); - Faza rozszerzona: n=0; - Ogółem: - Utrata ogółem n=8; - Ciąża n=1; - AEs n=1; - Wycofanie przez pacjenta n=6. W 1 okresie leczenia, zwiększenie dawki: 60 IU n=1, w 2 okresie leczenia 60 IU n=6, 80 IU n=1, w fazie <i>extension</i> 80 IU n=1. W fazie <i>extension</i> udział brało 22 pacjentów. <u>C1-INH 60 IU SC (N=63):</u> 1 okres leczenia: n=4 (zawał serca, ból stawów, ciąża, wycofanie przez pacjenta); 2 okres leczenia: n=3 (ból głowy, ciąża); - Faza rozszerzona: n=1 (wycofanie przez pacjenta); - Ogółem: - Utrata ogółem n=8; - Ciąża n=3; - AEs n=3; - Wycofanie przez pacjenta n=2. W fazie <i>extension</i> zwiększenie dawki do 80 IU n=2. W fazie <i>extension</i> udział brało 24 pacjentów.
Analiza wyników	<u>Skuteczność:</u> ITT (analiza zgodna z intencją leczenia, <i>intention to treat</i>) – wszyscy zrandomizowani pacjenci, niezależnie od przyjmowania/nie przyjmowania zaplanowanego leczenia <u>Bezpieczeństwo:</u> SAF (<i>safety population</i>) – wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. U 7 pacjentów (11,1%) zwiększono dawkę C1-INH z 40 IU do 60 IU; pacjenci ci zostali włączeni do oceny bezpieczeństwa dla obu badanych grup (40 IU SC N=63, 60 IU SC N=70). U 4 pacjentów (3,2%) zwiększono dawkę do 80 IU, pacjenci ci zostali włączeni do analizy bezpieczeństwa dla dawki ≥ 40 IU.

*Opisano na podstawie publikacji głównej, oraz protokołu badania COMPACT OLE

AE – zdarzenie niepożądane; AOTMiT - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; EQ-5D - *European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire*; HADS - *Hospital anxiety and Depression Scale*; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; HBV – wirus zapalenia wątroby typu B; HCV – wirus zapalenia wątroby typu C; HIV - ludzki wirus upośledzenia odporności; HRQoL - jakość życia związana ze stanem zdrowia; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; IV – podawany dożylnie; LSMD – różnice średnich obliczane metodą najmniejszych kwadratów; SAE - Ciężkie zdarzenie niepożądane; SAF – *safety population*; SD – odchylenie standardowe; TRAE – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem; TQSM - *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*; WPAI - *Work Productivity and Activity Impairment*.

9.1.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do badania fazy rozszerzonej COMPACT włączano pacjentów w wieku ≥ 6 lat, z diagnozą HAE związanego z niedoborem C1-esterazy i historią częstych napadów HAE. W badaniu dozwolony był udział pacjentów z ustalonym doustnym schematem profilaktyki długoterminowej napadów HAE (Tabela 84).

Tabela 84. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania COMPACT OLE*

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
COMPACT OLE	- Wiek ≥ 6 lat, kobiety i mężczyźni; - Diagnoza biochemiczna HAE typu I lub II związanej z niedoborem C1-INH; - Poziom C1-INH $< 50\%$; - Historia częstych napadów HAE (≥ 4 napady podczas 2 kolejnych miesięcy przed włączeniem do badania COMPACT); - U pacjentów stosujących profilaktykę doustną napadów HAE – ustalony schemat leczenia oraz chęć kontynuacji leczenia doustnego w czasie trwania badania	- Stany kliniczne mające wpływ na ocenę badanego leku lub przeprowadzenie badania; - Historia słabej odpowiedzi na leczenie HAE za pomocą C1-INH; - Napady HAE niemożliwe do opanowania za pomocą środków farmakologicznych - Wycofanie z krótkookresowego badania COMPACT; - Brak chęci lub możliwości zapobiegania ciąży w trakcie trwania badania; planowanie ciąży podczas trwania badania; ciąża/karmienie piersią; - Kobiety przyjmujące środki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą w ostatnich 3 miesiącach poprzedzających <i>screening</i>; - Uczestnictwo w badaniu klinicznym innym niż krótkookresowe badanie COMPACT w ostatnich 3 miesiącach lub w trakcie trwania badania; - Nadużywanie leków, alkoholu, narkotyków w okresie 12 miesięcy poprzedzających <i>screening</i>; - Problemy natury umysłowej uniemożliwiającej zrozumienie celu i konsekwencji badania; - Nadwrażliwość na badany produkt leczniczy; - Zatrudnienie w ośrodku prowadzącym badanie; małżonek/partner/krewny badacza; - Inne okoliczności, które w opinii badacza czynią uczestnika niespełniającym kryteriów uczestnictwa w badaniu

*Opisano na podstawie publikacji Craig 2019 oraz protokołu badania C1-INH – inhibitor C1-esterazy; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy.

9.1.3. Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów

Do badania włączono łącznie 126 pacjentów z HAE, spośród których 64 uczestników ukończyło podwójnie zaślepienie badanie COMPACT w schemacie grup naprzemiennych. Nie stwierdzono istotnych różnic w charakterystyce kliniczno-demograficznej pacjentów pomiędzy badanymi grupami (Tabela 85).

Tabela 85. Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów włączonych do badania COMPACT OLE*

Parametr	COMPACT OLE		
	C1-INH 40 IU SC	C1-INH-60 IU SC	Łącznie
N	63	63	126

Parametr		COMPACT OLE		
		C1-INH 40 IU SC	C1-INH-60 IU SC	Łącznie
Wiek, w latach	Średnia (SD)	40,8 (15,0)	40,3 (16,3)	40,5 (15,6)
	Mediana (zakres)	43,0 (8-67)	41,0 (10-72)	41,0 (8-72)
Wiek, n (%)**	≤18 lat	6 (9,5)	5 (7,9)	11 (8,7)
	18-65 lat	55 (87,3)	50 (79,4)	105 (83,3)
	≥65 lat	2 (3,2)	8 (12,7)	10 (7,9)
Płeć żeńska, n (%)		40 (63)	36 (57)	76 (60)
Rasa, n (%)	Biała	60 (95)	61 (97)	121 (96)
	Czarna	1 (2)	1 (2)	2 (2)
	Azjatycka	0	1 (2)	1 (1)
	Inna	2 (3)	0	2 (2)
Typ HAE, n (%)	Typ I	55 (87)	58 (92)	113 (90)
	Typ II	8 (13)	5 (8)	13 (10)
Liczba napadów HAE w ostatnich 3 miesiącach	Średnia (SD)	12,8 (8,4)	12,7 (10,2)	12,8 (9,3)
	Mediana (zakres)	10,0 (3-37)	9,0 (0-45)	10,0 (0-45)
Profilaktyka napadów HAE w ostatnich 3 miesiącach, n (%)***	Ogółem	7 (23)	8 (23)	15 (24)
	C1-INH	6	5	11
	Danazol	1	3	4
Wcześniejszy udział w badaniu COMPACT (32 tyg.)		32 (51)	32 (51)	64 (51)

Do badania włączono 3 pacjentów <12 roku życia (2,4%).

*Z uwagi na zastosowanie zaokrągleń, wartości procentowe mogą nie sumować się do 100.

** Dane z rejestru badań klinicznych CT.gov;

*** Dotyczy wyłącznie pacjentów nieleczonych (40 IU SC N=31, 60 IU SC N=35, łącznie N=62);

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; IU – jednostka międzynarodowa; n-liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba pacjentów; SC – podawany podskórnie; SD – odchylenie standardowe.

9.1.4. Charakterystyka interwencji

Badanie włączone do analizy oceniało skuteczność i bezpieczeństwo podskórnego inhibitora C1-esterazy w dawce 40 IU/kg oraz 60 IU/kg w długim okresie obserwacji. Badanie miało charakter próby klinicznej z dostosowaniem dawki – w pierwszym etapie badania pacjenci z ≥12 napadami HAE/4 tygodnie kwalifikowali się do zwiększenia dawki o 20 IU/kg, do max. 80 IU/kg; w drugim etapie pacjenci z ≥3 napady/8 tygodni kwalifikowali się do zwiększenia dawki (Tabela 86).

Tabela 86. Charakterystyka interwencji w badaniu fazy rozszerzonej COMPACT OLE

Badanie	Interwencje	Dawkowanie	Postać	Okres leczenia	Dozwolone leczenie
COMPACT OLE	C1-INH 40 IU SC	Dawka 40 IU/kg masy ciała, podanie podskórne (okolice jamy brzusznej), 2 x w tygodniu	Liofilizat do rekonstytucji w wodzie (3ml)	1 etap badania: 24 tygodnie, ustalona dawka (<i>fixed dose</i>), pacjenci z ≥12 napadami	Leczenie chorób przewlekłych, suplementy diety, doraźne leczenie napadów HAE

Badanie	Interwencje	Dawkowanie	Postać	Okres leczenia	Dozwolone leczenie
	C1-INH 60 IU SC	Dawka 60 IU/kg masy ciała, podanie podskórne (okolice jamy brzusznej), 2 x w tygodniu		HAE/4 tygodnie kwalifikowali się do zwiększenia dawki o 20 IU/kg, do max. 80 IU/kg • 2 etap badania: 28 tygodni, dostosowanie dawki (<i>dose adjustment</i>), pacjenci z ≥ 3 napady/8 tygodni kwalifikowali się do zwiększenia dawki (optymalizacja leczenia)	i profilaktyka przedzabiegowa (C1-INH, ikatybant, kalbitor, osocze)

9.2. Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności w fazie rozszerzonej badania COMPACT przeprowadzono w populacji ITT (analiza zgodna z intencją leczenia). W analizie skuteczności klinicznej uwzględniono wyłącznie wyniki dla pacjentów leczonych zgodnie z ChPL Berinert 2000/3000 tj. 60 j.m./kg mc. (grupa 60 IU).

Jeśli nie zaznaczono inaczej, wszystkie dane przedstawione w poniższych tabelach zostały zaczerpnięte z publikacji źródłowych.

9.2.1.1. Znormalizowana liczba napadów HAE

W fazie rozszerzonej badania COMPACT, średnia znormalizowana czasowo liczba napadów HAE w grupie leczonej C1-INH 60 IU SC wynosiła 0,5 (SD: 0,9) oraz 5,4 (SD: 10,3), odpowiednio w perspektywie miesięcznej i rocznej (Tabela 87).

Tabela 87. Znormalizowana liczba napadów HAE [ITT, 146 tygodni] (Craig 2019)

Znormalizowana liczba napadów HAE	C1-INH 60 IU SC (N=63)	
	Średnia (SD)	Mediana (zakres)
Miesiąc	0,5 (0,9)	0,1 (0,0-4,0)
Rok	5,4 (10,3)	1,0 (0,0-48,0)

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; N – liczba pacjentów; SC – podawany podskórnie; SD – odchylenie standardowe.

W podgrupie dzieci i młodzieży średnia liczba napadów na miesiąc była nieco niższa i wynosiła 0,2 (SD: 0,3) (Tabela 88).

Tabela 88. Znormalizowana liczba napadów HAE [ITT, 146 tygodni] (Levy 2020) – analiza w podgrupach (pacjenci w wieku ≤ 17 lat)

Znormalizowana liczba napadów HAE	C1-INH 60 IU SC (N=5)	
	Średnia (SD)*	Mediana (zakres)*
Miesiąc	0,2 (0,3)	0,04 (0-0,79)

Analizowana podgrupa obejmowała 5 pacjentów w wieku od 10 do 16 lat (średnia: 14 (SD: 2,5)); 3 pacjentów było nieleczonych wcześniej C1-INH w podaniu podskórnym. Okres obserwacji wynosił od 49 do 131 tygodni (średnia: 79 (SD: 40,2)).

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; N – liczba pacjentów; SC – podawany podskórnym; SD – odchylenie standardowe.

9.2.1.2. Liczba pacjentów wolnych od napadów HAE

W analizie *post-hoc* fazy rozszerzonej badania COMPACT, w pierwszych 6 miesiącach leczenia wolnych od napadów HAE pozostawało 54% pacjentów leczonych C1-INH 60 IU. W kolejnych okresach obserwacji odnotowano tendencję rosnącą; w ostatnim uwzględnionym okresie obserwacji (31-35 miesięcy) wolnych od napadów pozostawało 100% pacjentów. Ogółem, wolnych od napadów HAE w okresie obserwacji pozostawało 44% pacjentów leczonych C1-INH 60 IU SC (Tabela 89).

Tabela 89. Liczba pacjentów wolnych od napadów HAE [ITT, 146 tygodni] (Craig 2019, Levy 2019)

Okres obserwacji	C1-INH 60 IU SC	
	n	%
1-6 miesięcy (N=63) *	34	54
7-12 miesięcy (N=58)	40	69
13-18 miesięcy (N=24)	16	67
19-24 miesiące (N=24)	16	67
25-30 miesięcy (N=23)	19	83
31-35 miesięcy (N=5)	5	100
Ogółem (N=63)**	28	44

n obliczono na podstawie dostępnych danych. W analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów leczonych przez okres co najmniej 2 lat.

*W nawiasach podano liczbę pacjentów uwzględnionych w analizie dla ramienia C1-INH 60 IU.

** Dane zaczerpnięte z publikacji Levy. Pozostałe dane Craig 2019

% - odsetek pacjentów ze zdarzeniem

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; n-liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba pacjentów; SC – podawany podskórnym; SD – odchylenie standardowe.

Wyniki analiz w podgrupach wskazują na osiągnięcie nieco większych korzyści klinicznych z profilaktyki za pomocą C1-INH 60 IU SC przez pacjentów z ≥ 4 napadami HAE w porównaniu do populacji ogólnej badania COMPACT OLE (Tabela 90).

Tabela 90. Liczba pacjentów wolnych od napadów HAE* [ITT, 146 tygodni] (Craig 2019a) – analiza w podgrupach (pacjenci rekrutowani w USA z ≥ 4 napady HAE w miesiącu)

Badanie	C1-INH 60 IU SC (N=13)	
	n	%
COMPACT OLE	8	62

% - odsetek pacjentów ze zdarzeniem

Analizowana podgrupa obejmowała 13 pacjentów zrekrutowanych w USA (8 kobiet, 5 mężczyzn, średnia wieku 40,5 roku), którzy doświadczali ≥ 4 napady HAE w miesiącu w okresie przed włączeniem do badania. Średni okres leczenia wynosił 92,2 tygodnie.

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; n-liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba pacjentów; SC – podawany podskórnym.

W analizie skuteczności przeprowadzonej w skrajnych grupach wiekowych tj. dzieci i młodzieży (Tabela 91) oraz pacjentów starszych (Tabela 92), odsetek chorych wolnych od napadów był nieco niższy niż w populacji ogólnej i wynosił odpowiednio 20% oraz 38%.

Tabela 91. Liczba pacjentów wolnych od napadów HAE* [ITT, 146 tygodni] (Levy 2020) – analiza w podgrupach (pacjenci w wieku ≤17 lat)

Badanie	C1-INH 60 IU SC (N=5)	
	n	%
COMPACT OLE	1	20*

Analizowana podgrupa obejmowała 5 pacjentów w wieku od 10 do 16 lat (średnia: 14 (SD: 2,5)); 3 pacjentów było nieleczonych wcześniej C1-INH w podaniu podskórnym. Okres obserwacji wynosił od 49 do 131 tygodni (średnia: 79 (SD: 40,2)).

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

% - odsetek pacjentów ze zdarzeniem

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; n-liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba pacjentów; SC – podawany podskórnym; SD – odchylenie standardowe.

Tabela 92. Liczba pacjentów wolnych od napadów HAE* [ITT, 146 tygodni] (Bernstein 2020) – analiza w podgrupach (pacjenci w wieku ≥65 lat)

Badanie	C1-INH 60 IU SC (N=8)	
	n	%
COMPACT OLE	3	38*

Analizowana podgrupa obejmowała 8 pacjentów w wieku od 65 do 72 lat (średnia: 68 (SD: 2,3); BMI 35 (SD: 7,0) kg/m²). Okres obserwacji wynosił od 6,1 do 133,4 tygodni (średnia: 79 (SD: 40,2)).

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

% - odsetek pacjentów ze zdarzeniem

BMI – indeks masy ciała; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; n-liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba pacjentów; SC – podawany podskórnym; SD – odchylenie standardowe.

9.2.1.3. Liczba pacjentów z napadami HAE wg stopnia nasilenia

W fazie rozszerzonej badania COMPACT, brak napadów HAE obserwowano u 40% pacjentów leczonych C1-INH 60 IU. Niewielkie obciążenie napadami HAE (brak napadów lub napady o łagodnym nasileniu) występowało u 58% pacjentów. Napadów HAE o ciężkim stopniu nasilenia doświadczało 9% pacjentów włączonych do badania (Tabela 93).

Tabela 93. Liczba pacjentów z napadami HAE wg stopnia nasilenia [ITT, 146 tygodni] (Craig 2019)

Stopień nasilenia	C1-INH 60 IU SC (N=45)	
	n*	%
Napady HAE	27	60
Brak napadów HAE	18	40
Łagodne	8	18
Umiarkowane	13	29
Ciężkie	4	9
Nieznane	2	4

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

% - odsetek pacjentów ze zdarzeniem

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; n-liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba pacjentów; SC – podawany podskórnym.

9.2.1.4. Znormalizowane zmniejszenie liczby napadów HAE

W fazie rozszerzonej badania COMPACT, zmniejszenie liczby napadów do <1/miesiąc i <1/rok odnotowano odpowiednio u 86% i 49% pacjentów leczonych C1-INH 60 IU SC (Tabela 94).

Tabela 94. Zmniejszenie liczby napadów HAE [ITT, 146 tygodni] (Craig 2019)

Zmniejszenie liczby napadów	C1-INH 60 IU SC (N=63)	
	n	%
<1/miesiąc	54	86
<1/rok	31	49

% - odsetek pacjentów ze zdarzeniem

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; n-liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba pacjentów; SC – podawany podskórnie.

Porównywalne wyniki osiągnęli pacjenci z częstymi napadami HAE (≥4 napady w miesiącu) (Tabela 95).

Tabela 95. Zmniejszenie liczby napadów HAE [ITT, 146 tygodni] (Craig 2019 a) – analiza w podgrupach (pacjenci rekrutowani w USA z ≥ 4 napady HAE w miesiącu)

Zmniejszenie liczby napadów	C1-INH 60 IU SC (N=13)	
	n	%
<1/miesiąc	11	85

Analizowana podgrupa obejmowała 13 pacjentów zrekrutowanych w USA (8 kobiet, 5 mężczyzn, średnia wieku 40,5 roku), którzy doświadczali ≥4 napady HAE w miesiącu w okresie przed włączeniem do badania. Średni okres leczenia wynosił 92,2 tygodnie.

% - odsetek pacjentów ze zdarzeniem

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; n-liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba pacjentów; SC – podawany podskórnie.

W podgrupie pacjentów starszych zaobserwowano nieco gorszy efekt terapeutyczny w porównaniu do populacji ogólnej. Zmniejszenie liczby napadów do <1/miesiąc uzyskano u połowy pacjentów (Tabela 96).

Tabela 96. Zmniejszenie liczby napadów HAE [ITT, 146 tygodni] (Bernstein 2020) – analiza w podgrupach (pacjenci w wieku ≥65 lat)

Zmniejszenie liczby napadów	C1-INH 60 IU SC (N=8)	
	n	%
<1/miesiąc	4	50*

Analizowana podgrupa obejmowała 8 pacjentów w wieku od 65 do 72 lat (średnia: 68 (SD: 2,3); BMI 35 (SD: 7,0) kg/m²). Okres obserwacji wynosił od 6,1 do 133,4 tygodni (średnia: 79 (SD: 40,2)).

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

% - odsetek pacjentów ze zdarzeniem

BMI – indeks masy ciała; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; n-liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba pacjentów; SC – podawany podskórnie; SD – odchylenie standardowe.

9.2.1.5. Znormalizowane zmniejszenie liczby napadów HAE względem wartości wyjściowych

W fazie rozszerzonej badania COMPACT, średnie znormalizowane czasowo zmniejszenie liczby napadów HAE względem wartości wyjściowych u pacjentów leczonych C1-INH 60 IU SC wynosiło -6,8 (95%CI: -10,9;-2,7) (Tabela 97).

Tabela 97. Znormalizowane zmniejszenie liczby napadów HAE względem wartości wyjściowych [ITT, 146 tygodni] (Craig 2019)

Badanie	C1-INH 60 IU SC (N=63) Średnia (95%CI)
COMPACT OLE	-6,8 (-10,9;-2,7)

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; CI – przedział ufności; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; n-liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba pacjentów; SC – podawany podskórnie.

9.2.1.6. Odpowiedź na leczenie – zmniejszenie liczby napadów HAE o >50% względem wartości wyjściowych

W fazie rozszerzonej badania COMPACT zmniejszenie liczby napadów HAE o >50% względem wartości wyjściowych odnotowano u 92% (95%CI: 82;96) pacjentów leczonych C1-INH 60 IU SC (Tabela 98).

Tabela 98. Odpowiedź na leczenie – zmniejszenie liczby napadów HAE o >50% względem wartości wyjściowych [ITT, 146 tygodni] (Craig 2019)

Badanie	C1-INH 60 IU SC (N=60)	
	n	% (95%CI)
COMPACT OLE	55	92 (82;96)

Przedziały ufności obliczane metodą Wilsona.

% - odsetek pacjentów ze zdarzeniem

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; CI – przedział ufności; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; n-liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba pacjentów; SC – podawany podskórnie.

Odpowiedź na leczenie na poziomie efektów osiąganych w populacji ogólnej włączonej do badania odnotowano u pacjentów z częstymi napadami HAE (≥ 4 napady HAE w miesiącu) (Tabela 99).

Tabela 99. Odpowiedź na leczenie – zmniejszenie liczby napadów HAE o >50% względem wartości wyjściowych [ITT, 146 tygodni] (Craig 2019 a) – analiza w podgrupach (pacjenci rekrutowani w USA ≥ 4 napady HAE w miesiącu)

Badanie	C1-INH 60 IU SC (N=13)	
	n	%
COMPACT OLE	12	92

Analizowana podgrupa obejmowała 13 pacjentów zrekrutowanych w USA (8 kobiet, 5 mężczyzn, średnia wieku 40,5 roku), którzy doświadczali ≥ 4 napady HAE w miesiącu w okresie przed włączeniem do badania. Średni okres leczenia wynosił 92,2 tygodnie

n-liczba pacjentów ze zdarzeniem, % - odsetek pacjentów ze zdarzeniem

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; CI – przedział ufności; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; n-liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba pacjentów; SC – podawany podskórnie.

Nieco słabszą odpowiedź na leczenie w porównaniu do populacji ogólnej obserwowano u pacjentów w podgrupie z wysokim obciążeniem chorobą (≥ 8 napadów HAE w miesiącu) (Tabela 100) oraz starszych chorych (Tabela 101).

Tabela 100. Odpowiedź na leczenie – zmniejszenie liczby napadów HAE o $>50\%$ względem wartości wyjściowych [ITT, 146 tygodni] (Zuraw 2019) – analiza w podgrupach (pacjenci z ≥ 8 napadów HAE w miesiącu)

Badanie	C1-INH 60 IU SC (N=21)	
	n	%
COMPACT OLE	11	52*

Analizowana podgrupa obejmowała 21 pacjentów, którzy doświadczali ≥ 8 napadów HAE w miesiącu w okresie przed włączeniem do badania.

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

% - odsetek pacjentów ze zdarzeniem

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; CI – przedział ufności; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; n-liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba pacjentów; SC – podawany podskórnice.

Tabela 101. Odpowiedź na leczenie – zmniejszenie liczby napadów HAE o $>50\%$ względem wartości wyjściowych [ITT, 146 tygodni] (Bernstein 2020) – analiza w podgrupach (pacjenci w wieku ≥ 65 lat)

Badanie	C1-INH 60 IU SC (N=8)	
	n	%
COMPACT OLE	4	50*

Analizowana podgrupa obejmowała 8 pacjentów w wieku od 65 do 72 lat (średnia: 68 (SD: 2,3); BMI 35 (SD: 7,0) kg/m²). Okres obserwacji wynosił od 6,1 do 133,4 tygodni (średnia: 79 (SD: 40,2)).

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

% - odsetek pacjentów ze zdarzeniem

BMI – indeks masy ciała; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; CI – przedział ufności; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; n-liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba pacjentów; SC – podawany podskórnice; SD – odchylenie standardowe.

9.2.1.7. Znormalizowana liczba zastosowań leczenia ratunkowego

W fazie rozszerzonej badania COMPACT, średnia znormalizowana liczba zastosowań leczenia ratunkowego u pacjentów leczonych C1-INH 60 IU SC wynosiła odpowiednio 0,3 (SD: 0,8) i 3,8 (SD: 9,6) w perspektywie miesięcznej i rocznej (Tabela 102).

Tabela 102. Znormalizowana liczba zastosowań leczenia ratunkowego [ITT, 146 tygodni] (Craig 2019)

Znormalizowana liczba zastosowań leczenia ratunkowego	C1-INH 60 IU SC (N=63)	
	Średnia (SD)	Mediana (zakres)
Miesiąc	0,3 (0,8)	0,0 (0,0-4,5)
Rok	3,8 (9,6)	0,0 (0,0-54,2)

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; CI – przedział ufności; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; n-liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba pacjentów; SC – podawany podskórnice, SD – odchylenie standardowe.

9.2.1.8. Liczba pacjentów niestosujących leczenia ratunkowego

W analizie *post-hoc* fazy rozszerzonej badania COMPACT, w pierwszych 6 miesiącach leczenia ratunkowego nie stosowało 64% pacjentów leczonych C1-INH 60 IU. W kolejnych

okresach obserwacji odnotowano tendencję rosnącą; w ostatnim uwzględnionym okresie obserwacji (31-35 miesięcy) leczenia ratunkowego nie stosowało 100% pacjentów (Tabela 103).

Tabela 103. Liczba pacjentów niestosujących leczenia ratunkowego [ITT, 146 tygodni] (Craig 2019)

Okres obserwacji	C1-INH 60 IU SC	
	n	%
1-6 miesięcy (N=63) *	40	64
7-12 miesięcy (N=58)	41	71
13-18 miesięcy (N=24)	18	75
19-24 miesiące (N=24)	18	75
25-30 miesięcy (N=23)	20	87
31-35 miesięcy (N=5)	5	100

W analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów leczonych przez okres co najmniej 2 lat.

*W nawiasach podano liczbę pacjentów uwzględnionych w analizie podana kolejno dla ramienia C1-INH 60 IU SC.

n-liczba pacjentów ze zdarzeniem, % - odsetek pacjentów ze zdarzeniem

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; CI – przedział ufności; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; n-liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba pacjentów; SC – podawany podskórnie.

9.2.1.9. Liczba pacjentów z minimalnym zużyciem leczenia ratunkowego

W fazie rozszerzonej badania COMPACT, leczenia ratunkowego przez okres 1 roku nie stosowało 62% pacjentów leczonych C1-INH 60 IU. U 67% pacjentów, leczenie ratunkowe stosowano <1-krotnie przez okres 1 roku (Tabela 104).

Tabela 104. Liczba pacjentów z minimalnym zużyciem leczenia ratunkowego [ITT, 146 tygodni] (Craig 2019)

Stosowanie leczenia ratunkowego	C1-INH 60 IU SC (N=63)	
	n	%
<1-krotnie/rok	42	67
Brak/rok	39	62

% - odsetek pacjentów ze zdarzeniem

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; n-liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba pacjentów; SC – podawany podskórnie.

Nieco lepszy efekt kliniczny w perspektywie rocznej zaobserwowano u pacjentów z częstymi napadami HAE, spośród których 69% nie stosowało leczenia ratunkowego przez okres roku (Tabela 105).

Tabela 105. Liczba pacjentów z minimalnym zużyciem leczenia ratunkowego [ITT, 146 tygodni] (Craig 2019a) – analiza w podgrupach (pacjenci rekrutowani w USA z ≥ 4 napady HAE w miesiącu)

Stosowanie leczenia ratunkowego	C1-INH 60 IU SC (N=13)	
	n	%
Brak	9	69

Analizowana podgrupa obejmowała 13 pacjentów zrekrutowanych w USA (8 kobiet, 5 mężczyzn, średnia wieku 40,5 roku), którzy doświadczali ≥ 4 napady HAE w miesiącu w okresie przed włączeniem do badania. Średni okres leczenia wynosił 92,2 tygodnie.
n-liczba pacjentów ze zdarzeniem, % - odsetek pacjentów ze zdarzeniem

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; n-liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba pacjentów; SC – podawany podskórnie.

9.2.1.10. Znormalizowana liczba dni z objawami HAE/miesiąc

W fazie rozszerzonej badania COMPACT, znormalizowana czasowo liczba dni z objawami HAE w miesiącu w grupie leczonej C1-INH 60 IU SC wynosiła średnio 0,7 (SD: 1,4) (Tabela 106).

Tabela 106. Znormalizowana liczba dni z objawami HAE/miesiąc [ITT, 146 tygodni] (Craig 2019)

Badanie	C1-INH 60 IU SC (N=63)	
	Średnia (SD)	Mediana (zakres)
COMPACT OLE	0,7 (1,4)	0,1 (0,0-7,2)

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; N – liczba pacjentów; SC – podawany podskórnie; SD – odchylenie standardowe.

9.2.1.11. Procentowe zmniejszenie liczby napadów HAE

Średnie procentowe zmniejszenie liczby napadów HAE w podgrupie dzieci i młodzieży wynosiło 93,8% (Tabela 107).

Tabela 107. Procentowe zmniejszenie liczby napadów HAE [ITT, 146 tygodni] (Levy 2020) – analiza w podgrupach (pacjenci w wieku ≤17 lat)

Badanie	C1-INH 60 IU SC (N=5)	
	Średnia (%)	Mediana (%)
COMPACT OLE	93,8	98

Analizowana podgrupa obejmowała 5 pacjentów w wieku od 10 do 16 lat (średnia: 14 (SD: 2,5)); 3 pacjentów było nieleczonych wcześniej C1-INH w podaniu podskórnym. Okres obserwacji wynosił od 49 do 131 tygodni (średnia: 79 (SD: 40,2)). C1-INH – inhibitor C1-esterazy; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; N – liczba pacjentów; SC – podawany podskórnie; SD – odchylenie standardowe.

9.2.1.12. Leczenie napadów HAE

W fazie rozszerzonej badania COMPACT, w grupie leczonej C1-INH 60 IU, 38% pacjentów doświadczyło przynajmniej 1 napadu HAE wymagającego leczenia. Ogółem odnotowano 371 napadów, spośród których 62% było leczonych doraźnie. Ciężkie napady HAE stanowiły 49% napadów leczonych doraźnie. Zdecydowana większość leczonych napadów (84%) wymagała zastosowania 1 leku przeciwobrzękowego (ikatybant lub C1-INH dożylnie) (Tabela 108).

Tabela 108. Leczenie napadów HAE [ITT, 146 tygodni] (Levy 2019)

Punkt końcowy	C1-INH 60 IU SC (N=63)	
	nE	%E
Pacjenci z nieleczonymi napadami HAE*	11	18
Pacjenci z leczonymi ≥1 napadami HAE*	24	38

Punkt końcowy		C1-INH 60 IU SC (N=63)	
		nE	%E
Napady HAE ogółem		371	–
Napady HAE leczone doraźnie	Ogółem	229	62
	Ciężkie	113	49***
	1 lek	Ogółem	192
		C1-INH IV	119**
		Ikatybant	73**

*Liczba i % pacjentów.

**Obliczono na podstawie dostępnych danych.

***Odsetek obliczony względem napadów leczonych doraźnie ogółem (N=229)

^Odsetek obliczony względem napadów leczonych doraźnie, 1 lekiem (N=192)

%E - odsetek zdarzeń (napadów); C1-INH – inhibitor C1-esterazy; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IV – podawany dożylnie; IU – jednostka międzynarodowa; N – liczba pacjentów; nE – liczba zdarzeń (napadów); SC – podawany podskórnie.

9.3. Jakość życia

Ocenę HRQoL przeprowadzono w populacji ITT (analiza zgodna z intencją leczenia) w ramach wyjaśniającego punktu końcowego.

Analizowano wyniki następujących kwestionariuszy:

- *European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire (EQ-5D)*,
- *Hospital anxiety and Depression Scale (HADS)*,
- *Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)*,
- *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TQSM)*.

W analizie uwzględniono wyłącznie wyniki dla pacjentów leczonych zgodnie z ChPL Berinert 2000/3000 tj. 60 j.m./kg masy ciała (grupa 60 IU). Okres obserwacji wynosił 146 tygodni.

Jeśli nie zaznaczono inaczej, wszystkie dane przedstawione w poniższych tabelach zostały zaczerpnięte z publikacji źródłowych.

9.3.1. Zmiana względem wartości wyjściowych dla kwestionariuszy EQ-5D, HADS, WPAI, TSQM

W fazie rozszerzonej badania COMPACT, odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów leczonych C1-INH 60 IU SC względem wartości wyjściowych dla średnich zmian wyników kwestionariuszy EQ-5D (użyteczność (HSV), wizualna skala analogowa (VAS)), HADS (niepokój, depresja), WPAI (prezenteizm, pogorszenie aktywności, utrata wydajności pracy), TQSM (efektywność, satysfakcja) oraz median zmian dla TQSM (efektywność, satysfakcja) (Tabela 109).

Tabela 109. Zmiana względem wartości wyjściowych dla kwestionariuszy EQ-5D, HADS, WPAI, TSQM [ITT, 146 tygodni] (Lumry 2021)

Kwestionariusz	Domena	C1-INH 60 IU SC	
		Różnica średnich (95%CI), p-value	Różnica median (95%CI), p-value
EQ-5D	<u>HSV (N=44)</u>	<u>0,07</u> (0,01;0,12), <u>p<0,05</u>	0,00 (0,00;0,00), p≥0,05
	<u>VAS (N=44)</u>	<u>7,45</u> (3,29;11,62), <u>p<0,05</u>	2,50 (0,00;10,00), p≥0,05
HADS	<u>Niepokój (N=44)</u>	<u>-0,95</u> (-1,57;-0,34), <u>p<0,05</u>	-1,00 (-1,00;0,00), p≥0,05
	<u>Depresja (N=44)</u>	<u>-1,23</u> (-2,08;-0,38), <u>p<0,05</u>	-1,00 (-2,00;0,00), p≥0,05
WPAI	<u>Absenteizm (N=24)</u>	-8,17 (-16,72;0,37), p≥0,05	0,00 (0,00;0,00), p≥0,05
	<u>Prezenteizm (N=24)</u>	<u>-23,33</u> (-34,86;-11,81), <u>p<0,05</u>	-10,00 (-30,00;0,00), p≥0,05
	<u>Pogorszenie aktywności (N=44)</u>	<u>-16,14</u> (-26,36;-5,91), <u>p<0,05</u>	-10,00 (-30,00;0,00), p≥0,05
	<u>Utrata wydajności pracy (N=24)</u>	<u>-26,68</u> (-39,92;-13,44), <u>p<0,05</u>	-10,69 (-28,95;0,00), p≥0,05
TSQM	<u>Efektywność (N=38)</u>	<u>19,74</u> (7,94;31,54), <u>p<0,05</u>	<u>16,67</u> (11,11;33,33), <u>p<0,05</u>
	<u>Dogodność (N=38)</u>	6,14 (-0,41;12,69), p≥0,05	5,56 (0,00;11,11), p≥0,05
	<u>Satysfakcja ogólna (N=38)</u>	<u>18,93</u> (10,68;27,18), <u>p<0,05</u>	<u>9,72</u> (5,56;22,22), <u>p<0,05</u>

W nawiasach podano liczbę analizowanych pacjentów dla każdego kwestionariusza.

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; CI – przedział ufności; EQ-5D – *European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire*; HADS – *Hospital anxiety and Depression Scale*; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; HSV – użyteczność stanu zdrowia; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IV – podawany dożylnie; IU – jednostka międzynarodowa; MCID – minimalna różnica istotna klinicznie; N – liczba pacjentów; nE – liczba zdarzeń (napadów); SC – podawany podskórnie; TSQM – *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*; WPAI – *Work Productivity and Activity Impairment*; VAS – wizualna skala analogowa.

9.3.2. Odsetek pacjentów z poprawą względem wartości wyjściowych ≥ MCID dla kwestionariuszy EQ-5D, HADS, WPAI, TSQM

W fazie rozszerzonej badania COMPACT, w ramieniu leczonym C1-INH 60 IU, ≥30% pacjentów raportowało poprawę jakości życia względem wartości wyjściowych spełniającą kryteria minimalnej różnicy istotnej klinicznie (MCID) dla wszystkich analizowanych domen kwestionariuszy EQ-5D, HADS, WPAI (z wyjątkiem absenteizmu), oraz TSQM (Tabela 110).

Tabela 110. Odsetek pacjentów z poprawą względem wartości wyjściowych ≥ MCID dla kwestionariuszy EQ-5D, HADS, WPAI, TSQM [ITT, 146 tygodni] (Lumry 2021)

Kwestionariusz	Domena	C1-INH 60 IU SC	
		n	%
EQ-5D	HSV (N=44)	13	30
	VAS (N=44)	20	46

Kwestionariusz	Domena	C1-INH 60 IU SC	
		n	%
HADS	Niepokój (N=44)	19	43
	Depresja (N=44)	13	30
WPAI	Absenteizm (N=44)	5	21
	Prezenteizm (N=24)	18	42
	Pogorszenie aktywności (N=44)	21	48
	Utrata wydajności pracy (N=24)	11	46
TQSM	Efektywność (N=38)	15	40
	Satysfakcja ogólna (N=38)	18	47

Wartości n obliczono na podstawie dostępnych danych. W nawiasach podano liczbę analizowanych pacjentów dla każdego kwestionariusza.

Kryterium MCID: 0,5 SD.

% - odsetek pacjentów ze zdarzeniem

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; EQ-5D - *European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire*; HADS - *Hospital anxiety and Depression Scale*; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; MCID - minimalna różnica istotna klinicznie; N – liczba pacjentów; n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; SC – podawany podskórnie; TQSM – *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*; WPAI – *Work Productivity and Activity Impairment*.

9.4. Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa w fazie rozszerzonej badania COMPACT przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ocenianego leczenia. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wyłącznie wyniki dla pacjentów leczonych zgodnie z ChPL Berinert 2000/3000 tj. 60 j.m./kg masy ciała (grupa 60 IU).

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono AEs ogółem, zdarzenia niepożądane wg stopnia nasilenia (łagodne, umiarkowane, poważne), zdarzenia skutkujące przerwaniem leczenia, TRAEs, SAEs, zgony, wytypowane AEs (reakcje w miejscu podania, *solicited AEs*) oraz niewytypowane AEs (*unsolicited AEs*). Dodatkowo, analizie poddano zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie (*non-serious*) występujące u $\geq 5\%$ pacjentów oraz utratę pacjentów z badania.

Jeśli nie zaznaczono inaczej, wszystkie dane przedstawione w poniższych tabelach zostały zaczerpnięte z publikacji źródłowych.

9.4.1. Zdarzenia niepożądane

Długoterminowe stosowanie C1-INH w dawce 60 IU/kg cechował korzystny profil bezpieczeństwa. Większość AEs miała charakter łagodny; najczęściej obserwowano reakcje w miejscu podania. W grupie leczonej C1-INH 60 IU SC nie odnotowano zgonów, przypadków ciężkich TRAEs, ciężkich reakcji w miejscu podania i reakcji anafilaktycznych (Tabela 111).

Tabela 111. Zdarzenia niepożądane [SAF, 146 tygodni] (Craig 2019)

Punkt końcowy			C1-INH 60 IU SC (N=70)			
			n	%	E	RRA
AEs	Ogółem		58	83	849	8,5
	Łagodne		51	73	725	7,3
	Umiarkowane		36	51	116	1,2
	Poważne		7	10	8	0,1
	Przerwanie leczenia		3	4	3	0,0
	TRAEs		32	46	556	5,6
SAEs	Ogółem		5	7	6	0,1
	Poszczególne SAEs*	Podwójne widzenie	1	1	–	–
		Ból w klatce piersiowej	1	1	–	–
		Kamica żółciowa	1	1	–	–
		Zapalenie płuc	1	1	–	–
		Zawroty głowy	1	1	–	–
	Reakcje w miejscu podania*		0	0	0	0
	TRAEs		0	0	0	0
	Przerwanie leczenia		1	1	1	0
Wytypowanie AEs – reakcje w miejscu podania			32	46	554	5,6
Niewytypowane AEs	Ogółem		56	80	295	3,0
	TRAEs		3	4	4	0
Obecność przeciwciał neutralizujących anty-C1-INH			0	0	0	0
Reakcje anafilaktyczne			0	0	0	0
Zakażenia wirusem HIV, HBV, HCV			0	0	0	0
Zgony			0	0	0	0

Odnotowano 1 przypadek zawału mięśnia sercowego w grupie C1-INH 60 IU SC, niezwiązanego z leczeniem

* Dane z rejestru badań klinicznych CT.gov

- brak danych; % - odsetek pacjentów ze zdarzeniem;

AE – zdarzenie niepożądane; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; E – liczba zdarzeń, HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; HBV – wirus zapalenia wątroby typu B; HCV – wirus zapalenia wątroby typu C; HIV – ludzki wirus upośledzenia odporności; IU – jednostka międzynarodowa; n-liczba pacjentów ze zdarzeniem; RRA – współczynnik *rate ratio*, obliczany jako RRA= liczba zdarzeń/pacjento-lata; SAE - ciężkie zdarzenie niepożądane; SAF – *safety population*; SD – odchylenie standardowe; TRAE – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem.

W podgrupie dzieci i młodzieży raportowano niższe wskaźniki dotyczące AEs, SAEs, reakcji w miejscu podania i przerwania leczenia w porównaniu do populacji ogólnej badania (Tabela 112).

Tabela 112. Zdarzenia niepożądane [SAF, 146 tygodni] (Levy 2020) – analiza w podgrupach (pacjenci w wieku ≤17 lat)

Punkt końcowy	C1-INH 60 IU SC (N=5)	
	n	%
AEs ogółem*	1	20
SAEs*	0	0
Reakcje w miejscu podania*	1	20

Punkt końcowy	C1-INH 60 IU SC (N=5)	
	n	%
Przerwanie leczenia*	0	0

Analizowana podgrupa obejmowała 5 pacjentów w wieku od 10 do 16 lat (średnia: 14 (SD: 2,5)); 3 pacjentów było nieleczonych wcześniej C1-INH w podaniu podskórnym. Okres obserwacji wynosił od 49 do 131 tygodni (średnia: 79 (SD: 40,2)).

* Reakcja w miejscu podania: zgrubienie w miejscu podania, rumień

AE – zdarzenie niepożądane; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; IU – jednostka międzynarodowa; n-liczba pacjentów ze zdarzeniem; SAE - ciężkie zdarzenie niepożądane; SAF – safety population; SD – odchylenie standardowe.

W podgrupie pacjentów starszych, obserwowany profil bezpieczeństwa był zbliżony z profilem zaobserwowanym dla populacji ogólnej badania (Tabela 113).

Tabela 113. Zdarzenia niepożądane [SAF, 146 tygodni] (Bernstein 2020) – analiza w podgrupach (pacjenci w wieku ≥65 lat)

Punkt końcowy	C1-INH 60 IU SC (N=8)	
	n	%
AEs ogółem*	7	88
SAEs	–	–
Reakcje w miejscu podania*	3	38
Przerwanie leczenia*	0	0

Analizowana podgrupa obejmowała 8 pacjentów w wieku od 65 do 72 lat (średnia: 68 (SD: 2,3); BMI 35 (SD: 7,0) kg/m²). Okres obserwacji wynosił od 6,1 do 133,4 tygodni (średnia: 79 (SD: 40,2)).

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

- brak danych

AE – zdarzenie niepożądane; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; IU – jednostka międzynarodowa; n-liczba pacjentów ze zdarzeniem; SAE - ciężkie zdarzenie niepożądane; SAF – safety population; SD – odchylenie standardowe.

9.4.2. Zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie występujące u ≥5% pacjentów

W fazie rozszerzonej badania COMPACT, wśród zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie, występujących u ≥5% pacjentów, najczęściej obserwowano zapalenie nosogardzieli, ból w miejscu podania, zaczerwienienie w miejscu podania, ból głowy, zasinienie w miejscu podania, zapalenie górnych dróg oddechowych i reakcje w miejscu podania (>10% pacjentów) (Tabela 114).

Tabela 114. Zdarzenia niepożądane występujące u ≥5% pacjentów [SAF, 146 tygodni] (Craig 2019)

Punkt końcowy	C1-INH 60 IU SC (N=70)			
	n	%	E	R
Zapalenie nosogardzieli	21	30	36	0,36
Ból w miejscu podania	10	14	51	0,51
Zaczerwienienie w miejscu podania	12	17	331	3,32
Ból głowy	10	14	19	0,19
Zasinienie w miejscu podania	7	10	22	0,22
Zapalenie górnych dróg oddechowych	8	11	10	0,10
Reakcja w miejscu podania	8	11	72	0,72
Ból stawów	5	7	5	0,05

Punkt końcowy	C1-INH 60 IU SC (N=70)			
	n	%	E	R
Ból pleców	3	4	4	0,04
Zapalenie oskrzeli	2	3	2	0,02
Krwak w miejscu podania	4	6	12	0,12
Nudności	4	6	14	0,14
Zakażenia układu moczowego	6	9	6	0,06
Zapalenie zatok	4	6	7	0,07
Biegunka	2	3	2	0,02
Zgrubienie w miejscu podania	3	4	4	0,04
Słuczenie	1	1	1	0,01
Opuchnięcie w miejscu podania	2	3	2	0,02
Bóle mięśni	1	1	6	0,06
Ból zębów	4	6	4	0,04
Migrena	0	0	0	0,00

% - odsetek pacjentów ze zdarzeniem, R = (całkowita liczba zdarzeń podczas leczenia) / (całkowity czas trwania leczenia) / (365,25 dni)
 AE – zdarzenie niepożądane; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; E – liczba zdarzeń; IU – jednostka międzynarodowa; n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; R – wskaźnik częstości zdarzeń, liczba zdarzeń/ekspozycjo-lata; SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane; SAF – safety population; SD – odchylenie standardowe.

9.4.3. Reakcje w miejscu podania – liczba zdarzeń/iniekcja

W fazie rozszerzonej badania COMPACT, na jedną iniekcję C1-INH 60 IU SC przypadało 0,06 reakcji w miejscu podania (Tabela 115).

Tabela 115. Reakcje w miejscu podania – liczba zdarzeń/iniekcja [SAF, 146 tygodni] (Craig 2019)

Badanie	C1-INH 60 IU SC (N=63)
	Liczba zdarzeń/iniekcja
COMPACT OLE	0,06

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; IU – jednostka międzynarodowa; N - liczba pacjentów; SAF – safety population; SC – podawany podskórnio.

9.4.4. Reakcje w miejscu podania – odsetek iniekcji prowadzących do ≥1 reakcji w miejscu podania

W fazie rozszerzonej badania COMPACT, 5,1% iniekcji C1-INH 60 IU SC prowadziło do wystąpienia co najmniej 1 reakcji w miejscu podania (Tabela 116).

Tabela 116. Reakcje w miejscu podania – odsetek iniekcji prowadzących do ≥1 reakcji w miejscu podania [SAF, 146 tygodni] (Craig 2019)

Badanie	C1-INH 60 IU SC (N=70)
	%
COMPACT OLE	5,1

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; IU – jednostka międzynarodowa; N - liczba pacjentów; SAF – safety population; SC – podawany podskórnio.

9.4.5. Utrata pacjentów z badania

Odsetki pacjentów utraconych z badania były porównywalne między ramionami terapeutycznymi. Ogółem z badania fazy rozszerzonej COMPACT utracono po 8 pacjentów w grupie C1-INH 40 IU SC (13%) oraz C1-INH 60 IU (13%). Badanie przerywano z powodu ciąży (C1-INH 60 IU SC vs 40 IU SC: 5% vs 2%), zdarzeń niepożądanych (5% vs 2%) oraz wycofania zgody przez pacjenta (3% vs 10%).

Tabela 117. Utrata pacjentów z badania [ITT, 146 tygodni] (Craig 2019)

Punkt końcowy		C1-INH 60 IU SC (N=63)		C1-INH 40 IU SC (N=63)		C1-INH 40 IU SC vs C1-INH 60 IU SC
		n	%	n	%	RR (95%CI), p-value
Badanie ogółem	Ogółem	8	13	8	13	1,00 (0,4;2,5), p=1,000
	Ciąża	3	5	1	2	3,00 (0,32;28,07), p=0,336
	AEs	3	5	1	2	3,00 (0,32;28,07), p=0,336
	Wycofanie zgody przez pacjenta	2	3	6	10	0,33 (0,07;1,59), p=0,168
Etap 1		4	6	5	8	0,80 (0,23;2,84), p=0,730
Etap 2		3	5	3	5	1,00 (0,21;4,77), p=1,000
Faza extension		1	2	0	0	3,00 (0,12;72,27), p=0,499

RR (95%CI), p-value oraz % obliczono na podstawie dostępnych danych.

% - odsetek pacjentów ze zdarzeniem

AE – zdarzenie niepożądane; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; n-liczba pacjentów ze zdarzeniem, N - liczba pacjentów; RR – ryzyko względne; SAF – safety population; SC – podawany podskórnie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

¹ Wyniki testu mieszczą się w zakresie 0-16 a im więcej punktów osiągnął pacjent, tym lepiej kontrolowana jest u niego choroba. Wyniki poniżej 10 pkt świadczą o słabej kontroli.

² *Angioedema-related Quality of Life Questionnaire*. Wyniki testu mieszczą się w zakresie 0-100 a im mniej punktów osiągnął pacjent, tym większa jest jego jakość życia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

████████████████████

© 2006 The Authors

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Year	2000	2001	2002	2003	2004
1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1
12	1	1	1	1	1
13	1	1	1	1	1
14	1	1	1	1	1
15	1	1	1	1	1
16	1	1	1	1	1
17	1	1	1	1	1
18	1	1	1	1	1
19	1	1	1	1	1
20	1	1	1	1	1
21	1	1	1	1	1
22	1	1	1	1	1
23	1	1	1	1	1
24	1	1	1	1	1
25	1	1	1	1	1
26	1	1	1	1	1
27	1	1	1	1	1
28	1	1	1	1	1
29	1	1	1	1	1
30	1	1	1	1	1
31	1	1	1	1	1
32	1	1	1	1	1
33	1	1	1	1	1
34	1	1	1	1	1
35	1	1	1	1	1
36	1	1	1	1	1
37	1	1	1	1	1
38	1	1	1	1	1
39	1	1	1	1	1
40	1	1	1	1	1
41	1	1	1	1	1
42	1	1	1	1	1
43	1	1	1	1	1
44	1	1	1	1	1
45	1	1	1	1	1
46	1	1	1	1	1
47	1	1	1	1	1
48	1	1	1	1	1
49	1	1	1	1	1
50	1	1	1	1	1
51	1	1	1	1	1
52	1	1	1	1	1
53	1	1	1	1	1
54	1	1	1	1	1
55	1	1	1	1	1
56	1	1	1	1	1
57	1	1	1	1	1
58	1	1	1	1	1
59	1	1	1	1	1
60	1	1	1	1	1
61	1	1	1	1	1
62	1	1	1	1	1
63	1	1	1	1	1
64	1	1	1	1	1
65	1	1	1	1	1
66	1	1	1	1	1
67	1	1	1	1	1
68	1	1	1	1	1
69	1	1	1	1	1
70	1	1	1	1	1
71	1	1	1	1	1
72	1	1	1	1	1
73	1	1	1	1	1
74	1	1	1	1	1
75	1	1	1	1	1
76	1	1	1	1	1
77	1	1	1	1	1
78	1	1	1	1	1
79	1	1	1	1	1
80	1	1	1	1	1
81	1	1	1	1	1

11. Poszerzona ocena bezpieczeństwa

Celem poszerzonej oceny bezpieczeństwa jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej technologii medycznej (Berinert 2000/3000), poprzez zidentyfikowanie zdarzeń niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich, występujących rzadko bądź ujawniających się w długim okresie obserwacji. Zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii.

W oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego Berinert 2000/3000 [6] dokonano zestawienia zdarzeń niepożądanych zgodnie z klasyfikacją układów i narządów *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) oraz w zależności od częstości ich występowania.

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Berinert 2000/3000, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego *Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (URPL), *Europejskiej Agencji Leków* (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej *Agencji np. Żywności i Leków* (FDA, ang. *Food and Drug Administration*).

Ponadto, w celu identyfikacji badań oceniających bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Berinert 2000/3000 przeszukano następujące bazy danych: *MEDLINE*, *EMBASE* oraz *Cochrane Library*. Do analizy włączano badania pełnotekstowe opublikowane w języku angielskim. [REDACTED]

[REDACTED] Żadne z nich nie spełniało kryteriów PICOS, dlatego nie zostały przedstawione w analizie głównej, lecz jako wspierające wyniki z praktyki, w analizie dodatkowej w Rozdziale 10. W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa, do analizy włączono również niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej długookresowe otwarte badanie fazy rozszerzonej COMPACT OLE, którego metodologię i wyniki opisano w Rozdziale 9.

11.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL)

Informacje dotyczące działań niepożądanych zebrano w badaniu klinicznym 3 fazy (Badanie 3001) u pacjentów (n=86) z HAE, którzy otrzymywali Berinert podskórnie. Zakwalifikowani pacjenci mogli również uczestniczyć w otwartym badaniu dodatkowym (Badanie 3002) przez maksymalnie 140 tygodni (n=126). Częstość działań niepożądanych jest oparta na

zdarzeniach związanych ze stosowaniem Berinert. Jest ona określona na pacjenta i klasyfikowana jako:

- bardzo często: $\geq 1/10$
- często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$
- niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
- rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
- bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należało zapalenie nosogardzieli oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia (Tabela 121).

Tabela 121. Działania niepożądane stwierdzone produktu leczniczego Berinert 2000/3000 [6]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosogardzieli	Bardzo często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (nadwrażliwość, świąd, wysypka i pokrzywka)	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*	Bardzo często

* Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, odczucie zimna w miejscu wstrzyknięcia, wyciek w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, krwaki w miejscu wstrzyknięcia, krwotoki w miejscu wstrzyknięcia, zgrubienie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, wysypka w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, blizna w miejscu wstrzyknięcia, opuchnięcie w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia, ciepło w miejscu wstrzyknięcia
MedDRA - Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Berinert oceniano w podgrupie jedenastu pacjentów w wieku od 8 do < 17 lat w obu badaniach (Badanie 3001, Badanie 3002) i był zgodny z ogólnymi wynikami dotyczącymi bezpieczeństwa.

Osoby w podeszłym wieku

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Berinert oceniano w podgrupie dziesięciu pacjentów w wieku od 65 do 72 lat w obu badaniach (Badanie 3001, Badanie 3002) i był zgodny z ogólnymi wynikami dotyczącymi bezpieczeństwa.

Kobiety w ciąży

W trzech badaniach, które obejmowały 344 pacjentki, zebrano dane od 36 kobiet (50 ciąż) i nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych związanych z leczeniem inhibitorem C1-esterazy przed, w trakcie lub po ciąży a kobiety urodziły zdrowe dzieci.

11.2. URPL, EMA oraz FDA

Wyszukiwanie na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA przeprowadzono w dniu 03.01.2022; jako słowa kluczowe zastosowano nazwę handlową Haegarda oraz Berinert. Nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego.

12. Dyskusja

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy to należący do chorób rzadkich uwarunkowany genetycznie obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej. U największej liczby chorych na HAE czynnikiem etiopatogenetycznym jest zmniejszenie stężenia lub brak aktywności inhibitora C1-esterazy. Nasilenie zmian jest bardzo zróżnicowane u poszczególnych osób – od postaci skąpoobjawowych lub bezobjawowych do bardzo ciężkiego przebiegu z licznymi napadami obrzęku, które stanowią zagrożenie dla życia pacjenta. Po pierwszym epizodzie choroby u większości pacjentów obserwuje się nawrót w ciągu 12 miesięcy. Nieleczeni chorzy mogą doświadczać napadów z częstością średnio co 7-14 dni, podczas gdy chorzy z prawidłowo kontrolowaną chorobą i wdrożonym rutynowym leczeniem zapobiegawczym nawracających napadów HAE mogą nie zgłaszać żadnych objawów przez wiele lat. Szacuje się, że ok. 70% napadów HAE obserwuje się u pacjentów, którzy nie stosują profilaktyki długoterminowej napadów HAE [5].

Rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wiąże się z istotnym wpływem choroby na życie pacjenta. Nieprzewidywalność napadów obrzęku często uniemożliwia pacjentom naukę i pracę, wpływa też niekorzystnie na ich relacje społeczne i codzienne funkcjonowanie [5].

Nowe podejście do leczenia wrodzonego obrzęku naczynioruchowego zakłada stosowanie długoterminowego leczenia zapobiegawczego, które nie pozwala na wystąpienie objawów choroby. Światowe standardy leczenia pacjentów z HAE mówią o tym, że profilaktyka długoterminowa powinna dominować nad leczeniem doraźnym [5].

Aktualnie w Polsce refundacją objęte są leki umożliwiające przerywanie ostrych ataków choroby, przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym oraz jeden lek stosowany w profilaktyce nawracających napadów HAE – lanadelumab. W praktyce klinicznej, w profilaktyce długoterminowej dopuszcza się również stosowanie pochodnych androgenowych i kwasu tranaksemowego; leki te nie są jednak zarejestrowane we wskazaniu obejmującym zapobieganie napadom HAE (stosowanie *off-label*), a ich przyjmowanie obarczone jest występowaniem licznych działań niepożądanych

Jedynym zarejestrowanym w Polsce inhibitorem C1-esterazy we wskazaniu obejmującym leczenie długoterminowe HAE, możliwym do samodzielnego stosowania przez pacjenta w podaniu podskórnym jest lek Berinert 2000/3000.

W celu dostarczenia informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Berinert 2000/3000 przeprowadzono analizę kliniczną opartą na metodyce przeglądu systematycznego. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie z Wytycznymi

HTA [1] oraz obowiązującymi w Polsce regulacjami prawnymi dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację (tzw. „minimalne wymagania”) [3]. Przegląd systematyczny doniesień naukowych został wykonany uwzględniając zalecenia *Cochrane Collaboration* [4].

Strategia wyszukiwania, zaprojektowana w celu identyfikacji badań pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne, obejmowała obszary znaczeniowe z zakresu analizowanej populacji oraz technologii medycznej. Na etapie projektowania strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących punktów końcowych, języka oraz statusu publikacji z uwagi na możliwość obniżenia czułości strategii wyszukiwania. W celu identyfikacji dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, szczegółowej analizie poddano także piśmiennictwo załączone w opracowaniach wtórnych i innych doniesieniach naukowych. Wyszukiwanie przeprowadzone w rejestrach badań klinicznych umożliwiło identyfikację badań nieopublikowanych oraz wyników badań zakończonych, dla których zamieszczono wyniki w rejestrze. W ten sposób zaprojektowane i przeprowadzone wyszukiwanie systematyczne badań wtórnych i pierwotnych charakteryzowało się bardzo wysoką czułością i umożliwiało identyfikację wszystkich badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

W celu uzyskania informacji o profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii, przeprowadzono wyszukiwanie w witrynach internetowych *Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (URPL), *European Medicines Agency* (EMA) oraz *Food and Drug Administration* (FDA). W oparciu o ChPL dokonano zestawienia zdarzeń niepożądanych zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz w zależności od częstości ich występowania. W celu identyfikacji badań obserwacyjnych oceniających bezpieczeństwo stosowania Berinert 2000/3000 przeszukano następujące bazy danych: *MEDLINE*, *EMBASE* oraz *Cochrane Library*.

Zgodnie z wytycznymi HTA analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności ocenianej interwencji z wynikami technologii alternatywnych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację [2, 3] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji *Wytyczne oceny technologii medycznych* [1].

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono za pomocą zwalidowanego i powszechnie akceptowanego narzędzia *Cochrane Collaboration*, zaprojektowanego w celu oceny ryzyka

błędu systematycznego związanego z selekcją pacjentów, przeprowadzeniem badania, interpretacją wyników, utratą pacjentów oraz wybiórczością raportowania.

W wyniku systematycznego wyszukiwania dla ocenianej interwencji zidentyfikowano wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne COMPACT (NCT01912456) oraz badanie fazy rozszerzonej COMPACT OLE (NCT02316353). Skuteczność i bezpieczeństwo dla refundowanej, aktywnej technologii alternatywnej – lanadelumabu, oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu HELP (NCT02586805).

W badaniu COMPACT porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania C1-INH w podaniu podskórnym (dawka 40 IU, 60 IU) względem placebo (PLC) w profilaktyce długoterminowej napadów HAE w populacji 90 pacjentów. Badanie przeprowadzono w schemacie grup naprzemiennych (*cross-over*); analiza skuteczności i bezpieczeństwa obejmowała odpowiednio okres 14 i 16 tygodni leczenia.

W badaniu fazy rozszerzonej (COMPACT OLE) oceniano długoterminową (146 tygodni) skuteczność i bezpieczeństwo stosowania C1-INH w podaniu podskórnym w dawce 40 IU oraz 60 IU. Do badania włączono łącznie 126 pacjentów z HAE, spośród których 64 uczestników ukończyło podwójnie zaślepienie badanie COMPACT w schemacie grup naprzemiennych.

Wiarygodność zewnętrzna (*applicability*) dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do populacji docelowej w warunkach rutynowej praktyki klinicznej. Podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, należy oceniać biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W kryteriach włączenia pacjentów do badania COMPACT znajdują się pacjenci w wieku ≥ 12 lat, z diagnozą kliniczną HAE typu I lub II związaną z niedoborem C1-INH, u których wystąpiło ≥ 4 napady HAE (wymagające leczenia, lub prowadzące do upośledzenia funkcjonowania) przez okres 2 miesięcy w ostatnich 3 miesiącach poprzedzających screening. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Populacja pacjentów uwzględniona we włączonych do analizy klinicznej badaniach jest więc zbieżna z populacją docelową.

Wiarygodność zewnętrzna obejmuje także ocenę spójności z praktyką kliniczną w zakresie ocenianej technologii medycznej i komparatorów. W analizie głównej pod uwagę brano wyłącznie wyniki pacjentów leczonych zgodnie z ChPL. W badaniach włączonych do analizy zastosowano dawkowanie produktu leczniczego Berinert 2000/3000 (podanie podskórne, 2x w tygodniu co 3-4 dni, 60 j.m./kg masy ciała) oraz Takhzyro (podanie podskórne, 300 mg co 2 tygodnie lub 300 mg co 4 tygodnie w ramach zmniejszenia dawki) zgodne z ChPL. Dane dla dawki off-label produktu leczniczego Berinert 2000/3000 – 40 j.m./kg masy ciała przedstawiono dodatkowo w załączniku.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku Berinert 2000/3000 w docelowej populacji została poparta dowodami klinicznymi wysokiej jakości. Efekty kliniczne związane ze stosowaniem leku Berinert 2000/3000 w porównaniu do placebo zostały ocenione w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu *cross-over* COMPACT, do którego włączono 90 pacjentów z HAE (okres obserwacji: 16 tygodni). Dodatkowo, w celu poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa, do analizy włączono randomizowane badanie *open label* fazy rozszerzonej (COMPACT OLE) obejmujące dane 126 pacjentów, mające na celu ocenę efektywności stosowania wnioskowanego produktu leczniczego w długim okresie obserwacji (146 tygodni).

Badanie COMPACT, bezpośrednio porównujące Berinert 2000/3000 z placebo charakteryzowało się wysoką wiarygodnością. Ryzyko błędu systematycznego we wszystkich domenach zostało ocenione jako niskie. W badaniu COMPACT zastosowano randomizację centralną. Zastosowanie centralnej randomizacji zmniejsza przewidywalność przydziału leczenia, przez co ogranicza możliwość selektywnego doboru chorych do poszczególnych grup przez badaczy. Zwiększa to wiarygodność randomizacji i w konsekwencji — wyników całego badania. W badaniu COMPACT zaślepiono uczestników badania, personel oraz oceniających wyniki. Podwójne zaślepienie ma szczególne znaczenie w ocenie subiektywnych punktów końcowych, umożliwia uniknięcie efektu placebo oraz pozwala przeciwdziałać błędowi systematycznemu związanemu z oceną punktów końcowych (błąd detekcji).

Stosowanie podskórnego C1-INH w dawce 60 IU w profilaktyce długoterminowej napadów HAE ma przełożenie na istotną poprawę wyników klinicznych pacjentów. W badaniu COMPACT, w grupie pacjentów leczonych produktem Berinert 2000/3000 odnotowano istotnie niższą częstość napadów HAE oraz stosowania leczenia ratunkowego w porównaniu do placebo; ponad 55% pacjentów przyjmujących C1-INH w dawce 60 IU nie doświadczyło żadnego umiarkowanego lub ostrego napadu HAE podczas leczenia. Zmniejszenie liczby napadów HAE do <1 w okresie 4 tygodni leczenia obserwowano u 71% pacjentów leczonych lekiem Berinert. Poprawę wyników klinicznych otrzymano również w grupie pacjentów

leczonych C1-INH w dawce 40 IU. Korzyści są mniejsze niż w dawce 60 IU, jednak wciąż wskazują na statystycznie istotną poprawę stanu leczonych pacjentów.

Wyniki badania COMPACT OLE wskazują na utrzymywanie się korzystnego efektu terapeutycznego. Wykazano skuteczność stosowania C1-INH w dawce 60 IU w ponad 2,5-letnim okresie obserwacji. Napadów o ciężkim nasileniu doświadczało 27% pacjentów, u 57% chorych napady HAE nie występowały lub miały łagodne nasilenie. Odpowiedź na leczenie – zmniejszenie liczby napadów HAE o >50% względem placebo zaobserwowano u ponad 90% pacjentów leczonych C1-INH. U większości pacjentów leczonych C1-INH w dawce 60 IU, do opanowania napadu HAE wystarczające było zastosowanie 1 leku ratunkowego. Również w grupie pacjentów leczonych C1-INH w dawce 40 IU, zmniejszenie liczby napadów HAE o >50% względem wartości wyjściowych było znaczące – zaobserwowano je u 76% pacjentów a do opanowania napadu HAE wystarczał jeden, ewentualnie dwa leki ratunkowe.

Liczne badania wskazują na brak optymalnej kontroli napadów HAE oraz związanym z tym pogorszeniem stanu psychicznego pacjentów. W trakcie napadu HAE pacjenci raportują istotne upośledzenie jakości życia. Po ustąpieniu fizycznych objawów napadu, HAE nadal wywiera znaczny niekorzystny wpływ na stan emocjonalny chorych. Jakość życia pacjentów w okresie wolnym od napadów jest porównywalna z jakością życia pacjentów z chorobami przewlekłymi, np. astmą, stwardnieniem rozsianym, czy hemofilią. Istotne jest zatem wdrożenie leczenia HAE, które umożliwi zmniejszenie psychologicznego i emocjonalnego obciążenia chorobą. Częstość napadów, lęk przed kolejnym napadem HAE i uduszeniem, utrudnienie w podejmowaniu codziennych aktywności, obciążenie związane z kolejnymi procedurami medycznymi oraz obawy o przyszłość na płaszczyźnie społeczno-zawodowej stanowią główny czynnik wpływający na pogorszenie jakości życia, potęgujący stany lękowe i depresję w trakcie oraz pomiędzy napadami. Stąd, wdrożenie efektywnego leczenia profilaktycznego stanowi główny bodziec umożliwiający poprawę QoL u pacjentów z HAE [23].

Profilaktyka długoterminowa za pomocą podskórnego C1-INH 60 IU SC prowadzi do istotnej poprawy jakości życia. W krótkookresowym badaniu COMPACT odnotowano znamienne poprawę względem placebo dla wizualnej oceny HRQoL w skali EQ-5D, prezentyzmu, produktywności, aktywności (WPAI) oraz zmniejszenie lęku (HADS). Pacjenci raportowali wysoki stopień satysfakcji z leczenia profilaktycznego, które było oceniane jako metoda wysoce efektywna w porównaniu z leczeniem doraźnym napadów HAE.

Wyniki te zostały potwierdzone w długim okresie obserwacji. U pacjentów leczonych C1-INH 60 IU SC w badaniu COMPACT OLE obserwowano istotną poprawę względem wartości wyjściowych dla wszystkich instrumentów oceny HRQoL uwzględnionych w badaniu – EQ-5D, HADS, WPAI oraz TQSM w domenach takich jak ogólna jakość życia, depresja, niepokój oraz

produktywność. Wyjątek stanowił absenteizm, który dla populacji badania COMPACT OLE utrzymywał się na niskim poziomie już w momencie włączenia do badania. Należy mieć na uwadze, że istotną poprawę QoL uzyskano w warunkach, w których ponad 60% pacjentów stosowało profilaktykę napadów HAE przed włączeniem do badania. Poza osiągnięciem progu istotności statystycznej, u wysokiego odsetka pacjentów ($\geq 30\%$) poprawa QoL spełniała kryteria minimalnej różnicy istotnej klinicznie dla wszystkich analizowanych kwestionariuszy i domen (z wyjątkiem absenteizmu).

Również w grupie pacjentów leczonych C1-INH 40 IU, wyniki jakości życia wskazują na statystycznie istotną poprawę jakości życia względem placebo w niektórych kwestionariuszach i domenach.

Stosowanie produktu leczniczego Berinert 2000/3000 w profilaktyce długoterminowej napadów HAE cechuje się wysokim profilem bezpieczeństwa. W badaniu COMPACT, leczenie za pomocą C1-INH Berinert w dawce 60 j.m./kg charakteryzował profil bezpieczeństwa porównywalny do placebo. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym były reakcje w miejscu podania. W grupie leczonej C1-INH nie odnotowano przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Również w grupie pacjentów leczonych za pomocą podskórnego C1-INH 40 IU, profil bezpieczeństwa był porównywalny do placebo. W badaniu nie obserwowano zgonów.

W badaniu COMPACT OLE, w której oceniano bezpieczeństwo stosowania leku Berinert w dawce 40 j.m./kg oraz 60 j.m./kg, większość zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny; najczęściej obserwowano reakcje w miejscu podania. W grupie leczonej C1-INH 60 IU SC nie odnotowano zgonów, przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, ciężkich reakcji w miejscu podania i reakcji anafilaktycznych. Nie odnotowano odpowiedzi dawko-zależnej dla częstości występowania punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa. Wyniki badania długookresowego wskazują na utrzymywanie się wysokiego profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Berinert 2000/3000. Ogółem, wyniki badania fazy rozszerzonej COMPACT OLE wskazują na utrzymywanie się korzystnych efektów terapeutycznych przy zachowanym w stosunku do badania COMPACT wysokim profilu bezpieczeństwa. Faza rozszerzona dostarcza też cennych danych na temat wpływu wnioskowanej interwencji na kobiety w ciąży – każda z 4 pacjentek, które zaszły w ciążę będąc uczestniczkami badania, mimo narażenia płodu na działanie leku w pierwszym tryestrze rozwoju, urodziła zdrowe dziecko o prawidłowej wadze. Wskazuje to na brak toksyczności C1-INH względem płodu.

Jedynym produktem leczniczym refundowanym w Polsce we wskazaniu obejmującym profilaktykę długoterminową napadów HAE oraz technologią alternatywną dla leczenia podskórnym inhibitorem C1-esterazy Berinert 2000/3000 jest przeciwciało monoklonalne – lanadelumab (Takhzyro). Dostępne dowody kliniczne nie pozwalają na bezpośrednie porównanie obu technologii. W związku z brakiem badań *head to head*, podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego, przez wspólną grupę referencyjną – placebo. W ramach niniejszego opracowania dokonano obszernej analizy heterogeniczności badań, zarówno pod kątem metodologicznym, klinicznym, jak i statystycznym. Wykazano istotne rozbieżności między badaniami HELP i COMPACT obejmujące m.in. schemat badania, okres obserwacji, wyjściowy stopień nasilenia HAE oraz efekty terapeutyczne uzyskane w grupie kontrolnej. W związku z powyższym, w ramach niniejszej analizy nie podjęto próby przeprowadzenia formalnego porównania pośredniego i ograniczono się wyłącznie do zestawienia wyników obu badań. Podejście to jest zbieżne z metodyką przyjętą w analizach *European Medicines Agency* (EMA) oraz *The Institute for Clinical and Economic Review* (ICER). Zestawienie jakościowe wyników badań COMPACT (C1-INH 60 IU SC) i HELP (LANA 300 mg/2wk, LANA 300 mg/4wk) wskazuje na porównywalną skuteczność obu terapii w profilaktyce długoterminowej napadów HAE, przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa C1-INH SC 60 IU.

Analizy w podgrupach przeprowadzone w ramach niniejszej analizy, potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Berinert 2000/3000 w długim okresie leczenia dla szeregu subpopulacji pacjentów z HAE, w tym pacjentów pediatrycznych oraz osób starszych. Dane dla bezpieczeństwa stosowania lanadelumabu u szczególnych grup pacjentów są niedostępne.

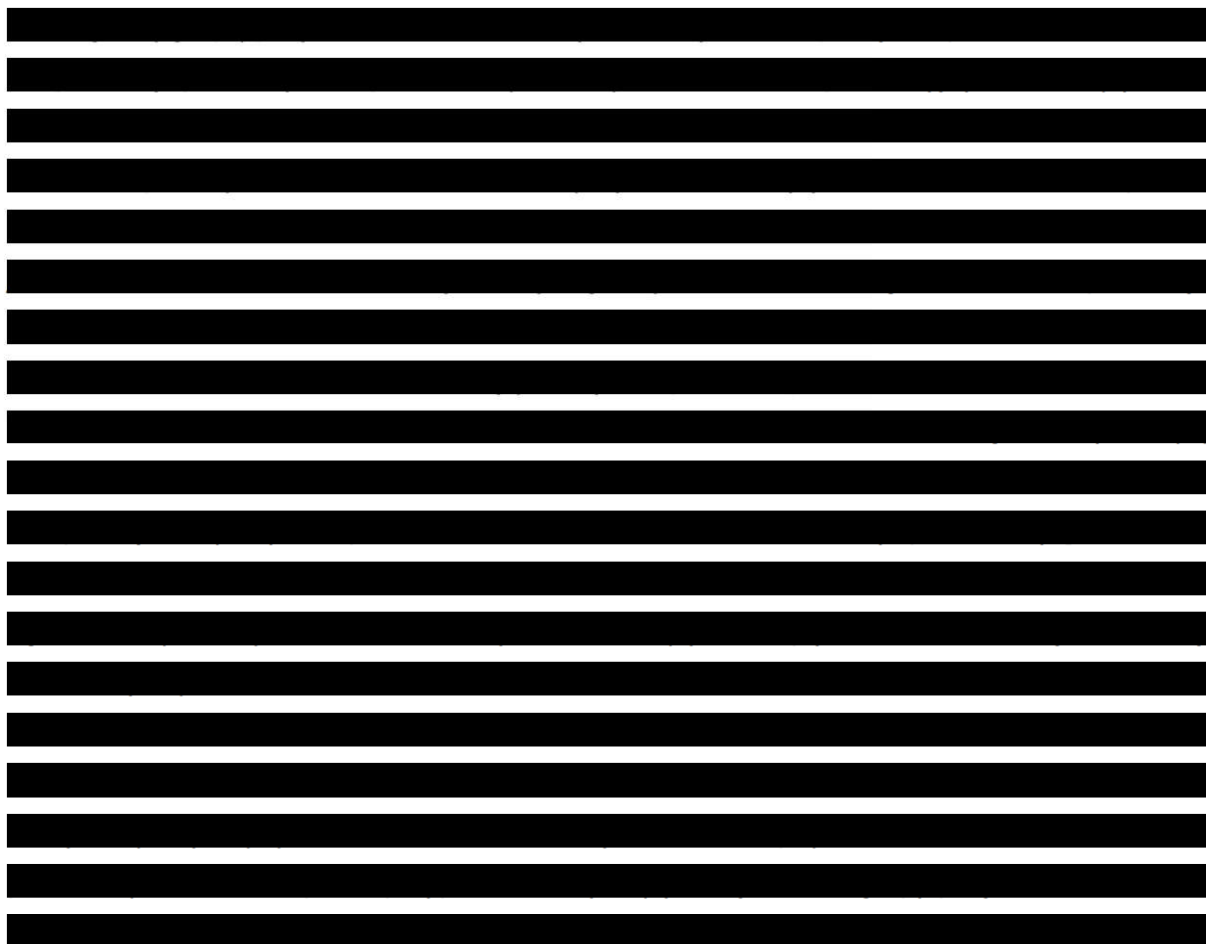
Bezpieczeństwo stosowania inhibitorów C1-esterazy jest poparte ponad 40-letnią praktyką kliniczną, a mechanizm działania C1-INH został jest dobrze poznany [62]. Pewność co do wysokiego profilu bezpieczeństwa stosowania nowych terapii biologicznych, do których należą m.in. przeciwciała monoklonalne, jest ograniczona. W badaniu postmarketingowym, obejmującym analizę występowania zdarzeń niepożądanych ponad 220 terapii zatwierdzonych przez FDA w latach 2001-2010, nowe zdarzenia niepożądane opisano dla 32% zatwierdzonych leków. Największym ryzykiem obarczone były terapie biologiczne, w dalszej kolejności leki stosowane w psychiatrii, leki zatwierdzone w procedurze przyspieszonej oraz zatwierdzone w terminie zbliżonym do ustawowego [63].

Obiektem zainteresowań badaczy w kontekście leczenia HAE za pomocą C1-INH jest ryzyko wytworzenia się przeciwciał anty-C1-INH. Badania dotyczące leczenia doraźnego i profilaktyki krótkoterminowej napadów HAE wskazują na brak występowania przeciwciał anty-C1-INH

u pacjentów leczonych inhibitorami C1-esterazy [59, 60]. Wyniki te są zbieżne z obserwacjami uzyskanymi w badaniach profilaktyki długoterminowej COMPACT i COMPACT OLE, w których u żadnego z pacjentów nie stwierdzono ww. przeciwciał. Wytworzenie się przeciwciał przeciwko lekowi odnotowano u ponad 11% pacjentów leczonych lanadelumabem w badaniu HELP.

Forma podania produktu leczniczego Berinert 2000/3000 umożliwia samodzielne stosowanie przez pacjenta. Wyniki porównania pośredniego z wykorzystaniem indywidualnych danych pacjentów (*individual patient data*) sugerują, że profilaktyka długoterminowa z zastosowaniem C1-INH w formie podskórnej (Berinert) wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem liczby napadów HAE w porównaniu do podania dożylnego C1-INH (Cinryze) [58].

Podskórna forma podania jest leku jest zdecydowanie preferowaną względem podania dożylnego przez pacjentów. W przeglądzie systematycznym badań randomizowanych *Stoner 2014*, w prawie 70% włączonych badań obserwowano jednoznaczną preferencję pacjentów w kierunku leczenia podskórnego względem leczenia dożylnego; głównymi czynnikami wspierającymi wybór podskórnej drogi podania była oszczędność czasu oraz możliwość prowadzenia leczenia wyłącznie w warunkach domowych [5].



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

13. Ograniczenia

W ocenie ograniczeń niniejszego opracowania należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego. Zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Mając na uwadze status HAE (choroba rzadka) a co za tym idzie przewidywane ograniczenia w dostępności dowodów klinicznych, do analizy włączono publikacje w formie doniesień konferencyjnych. Należy jednak podkreślić, że doniesienia konferencyjne są formą publikacji cechującą się licznymi ograniczeniami i stanowią źródło danych o niskiej wiarygodności.
- Zidentyfikowano 1 wysokiej jakości randomizowane badanie kliniczne porównujące efektywność kliniczną wnioskowanej interwencji z placebo (COMPACT). Mając na uwadze status HAE (choroba rzadka, co skutkuje z kolei występowaniem licznych trudności w przeprowadzaniu wysokiej jakości badań klinicznych), wnioskowanie na podstawie włączonych do analizy danych klinicznych wydaje się być wystarczające.
- Badanie COMPACT charakteryzowało się stosunkowo krótkim okresem obserwacji (16 tygodni), co utrudnia długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Należy jednak mieć na uwadze, że większość chorych wzięła udział w otwartej fazie rozszerzonej (COMPACT OLE), która dostarczyła wyników w długim okresie obserwacji (146 tygodni).
- Wyniki badania COMPACT OLE nie dostarczyły dowodów klinicznych względem placebo. Należy mieć na uwadze, że zaplanowanie długookresowego badania z placebo wobec dostępnych skutecznych metod profilaktyki długoterminowej napadów HAE byłoby nieetyczne.
- Część pacjentów włączona do badania COMPACT (42%) stosowała leczenie profilaktyczne napadów HAE w okresie 3 miesięcy poprzedzających *screening*. Status dotyczący wcześniejszego leczenia pacjentów nie został uwzględniony w ChPL dla produktu leczniczego Berinert 2000/3000.
- Badanie COMPACT zostało przeprowadzone w schemacie grup naprzemiennych (*cross-over*), w którym wszystkich pacjentów poddawano w losowej kolejności leczeniu trwającemu 16 tygodni, najpierw za pomocą C1-INH a następnie placebo. Jednym z potencjalnych ograniczeń badań *cross-over* jest możliwość występowania przeniesienia (*carry-over*); w celu jego zniwelowania pomiędzy kolejnymi schematami leczenia stosuje się przerwę, mającą na celu zniesienie działania leku zastosowanego w pierwszej kolejności (okres wypłukiwania, *wash-out period*). W badaniu COMPACT,

okres *wash-out* odpowiadał pierwszym dwóm tygodniom danego 16-tygodniowego okresu leczenia, którego wyników nie brano pod uwagę w ocenie efektów klinicznych danej interwencji. W związku z tym, ryzyko wystąpienia błędu związanego z efektem przeniesienia można uznać za niskie.

- Analiza punktów końcowych z zakresu HRQoL w badaniu COMPACT i COMPACT OLE miała pewne ograniczenia.
 - Jakość życia stanowiła wyjaśniający punkt końcowy, których ocena podlega mniejszemu rygorowi w porównaniu do pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych i stanowi punkt wyjścia dla generowania nowych hipotez badawczych – w badaniach nie uwzględniono hipotezy badawczej odnośnie zakładanego efektu leczenia tj. wpływu leczenia C1-INH na QoL.
 - Analizy przeprowadzono wyłącznie dla zaraportowanych danych – pacjentów, którzy dostarczyli wyniki kwestionariuszy dla wymaganego punktu czasowego. Nie zastosowano metod umożliwiających uzyskanie/zastąpienie brakujących danych.
 - W badaniu COMPACT zastosowano wyłącznie generyczne narzędzia oceny jakości życia; nie uwzględniono narzędzi specyficznych dla HAE np. instrumentu *Hereditary Angioedema Quality of life Questionnaire* (HAE-QoL). Należy mieć jednak na uwadze, że instrument ten w postaci zwalidowanej nie był dostępny w momencie przeprowadzania badania [62]. W badaniu COMPACT OLE oceniano QoL przy użyciu specyficznych kwestionariuszy, zostały one jednak przedstawione tylko pacjentom zrekrutowanym w USA.
 - W badaniu COMPACT OLE analiza minimalnej różnicy istotnej klinicznie miała charakter analizy *post-hoc*; ponadto przyjęto wartość MCID na poziomie 0,5 SD, która nie została wcześniej zwalidowana dla analizowanych instrumentów u pacjentów z HAE. Wydaje się jednak, że jest to podejście uzasadnione w wielu sytuacjach klinicznych, gdyż zwyczajowo przyjmuje się wartość 0,5 SD jako MCID [61].
 - Dla niektórych parametrów (np. minimalna istotna klinicznie różnica w badaniu *cross-over* COMPACT, wyniki kwestionariusza HAE-QoL oraz AE-QoL w badaniu COMPACT OLE) opublikowano wyłącznie łączne dane dla pacjentów leczonych dawką 60 IU oraz 40 IU, które nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.
- Badanie w ramieniu komparatora cechowało się następującymi ograniczeniami:
 - Stosunkowo niska liczebność grup w badaniu HELP spowodowała różnice w zakresie niektórych charakterystyk wyjściowych chorych;

- 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.). Zgodnie z ChPL dawkowanie lanadelumabu zakłada początkowe podanie leku 300mg x 2 tyg. i możliwość zmniejszenia częstotliwości podawania. W badaniu nie oceniano skuteczności leczenia w przypadku zmiany dawkowania w trakcie stosowania.
- W badaniu HELP drugorzędowe punkty końcowe oraz punkty końcowe o charakterze eksploracyjnym częściowo wykorzystywały te same dane, które były oceniane w ramach punktu pierwszorzędowego.
- Nie zidentyfikowano danych dotyczących bezpieczeństwa C1-INH w podaniu podskórnym (Berinert 2000/3000) w warunkach rutynowej praktyki klinicznej, na co wpływ może mieć stosunkowo krótka obecność produktu na rynku. Produkt leczniczy Berinert 2000/3000 różni się w nieznacznym stopniu od stosowanego od ponad 30 lat w Europie produktu Berinert 500/1500; różnicę stanowi koncentracja oraz forma podania. W badaniu farmakokinetyki, farmakodynamiki i bezpieczeństwa inhibitora C1-esterazy Berinert w podaniu dożylnym i podskórnym profil bezpieczeństwa obu dróg podania w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych był zbliżony, a podanie podskórne było dobrze tolerowane przez pacjentów [67]. Wysoki profil bezpieczeństwa stosowania inhibitora C1-esterazy Berinert w podaniu dożylnym, został potwierdzony w warunkach rzeczywistych (*real world evidence*), w badaniu przeprowadzonym na podstawie danych zgromadzonych w rejestrze *Berinert Patient Registry* [65, 66]. W badaniu analizowano dane 318 pacjentów z HAE, którzy przyjmowali C1-INH Berinert dożylnie w doraźnym leczeniu napadów HAE (67% pacjentów), w ramach profilaktyki (4%), lub leczeniu doraźnym i profilaktyce napadów (29%), w warunkach domowych oraz opieki szpitalnych/ambulatoryjnych. Łącznie zarejestrowano 15 000 zastrzyków, z czego 79% podano jako leczenie ratunkowe, a 21% w ramach profilaktyki. Profil bezpieczeństwa C1-INH stosowanego w leczeniu profilaktycznym był porównywalny z profilem w leczeniu doraźnym. W badaniu odnotowano 252 zdarzenia niepożądane, występujące u 29% pacjentów. Większość zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny (51,2%) i nie była związana z podaniem C1-INH (96,4%). Łącznie odnotowano 34 ciężkie zdarzenia niepożądane, występujące u 14 pacjentów; tylko 1 SAE było związane ze stosowanym leczeniem (zakrzepica żył głębokich, u pacjentki z obecnością czynników ryzyka). Mając na uwadze powyższe, można założyć porównywalny profil bezpieczeństwa podania dożylnego i podskórnego C1-INH. Stosowanie produktu leczniczego Berinert 2000/3000 w warunkach rutynowej praktyki

klinicznej wydaje się być bezpieczne i nie prowadzi do zwiększonego ryzyka występowania zdarzeń zatorowo-zakrzepowych i ciężkich zdarzeń niepożądanych.

- Badania włączone do analizy cechowała mała liczebność próby, co może mieć przełożenie na precyzję oszacowania. Należy mieć jednak na uwadze, że HAE spełnia kryteria choroby rzadkiej, tj. występującej z bardzo niską częstością w społeczeństwie (kryterium europejskie: <1:2 000), co uniemożliwia przeprowadzanie badań klinicznych w dużych grupach [64].
- Do analizy klinicznej włączono wyniki analiz w podgrupach (kobiety, dzieci i młodzież, starsi pacjenci, pacjenci z wysoką częstością napadów HAE). W interpretacji wyników należy mieć na uwadze ograniczenia związane z niską liczebnością próby oraz specyfiką analiz w podgrupach [63].
- W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano publikację *Li 2019*, raportującą wyniki analizy w podgrupach (m.in. lokalizacja napadu HAE, płeć, rasa, wiek, stosowane leczenie profilaktyczne) dla punktu końcowego liczba napadów HAE. Sposób przedstawienia wyników w postaci wykresu *forest plot* uniemożliwił jednak odczytanie wartości liczbowych i przedstawienie wyników w analizie klinicznej. Wg autorów badania *Li 2019* nie stwierdzono różnic w efektach klinicznych dla żadnej z analizowanych podgrup.
- Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących C1-INH 60 IU SC z lanadelumabem, dlatego rozpatrywano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego, jednakże ze względu na istotną heterogeniczność badań uzyskane wyniki byłyby obarczone dużą niepewnością, a wnioskowanie na tej podstawie – nieuprawnione. W związku z powyższym porównanie obu interwencji w ramach analizy przeprowadzono w sposób opisowy.

14. Wnioski

Nowe podejście do leczenia wrodzonego obrzęku naczynioruchowego zakłada stosowanie długoterminowego leczenia zapobiegawczego, które nie pozwala na wystąpienie objawów choroby. Światowe standardy leczenia pacjentów z HAE mówią o tym, że profilaktyka długoterminowa powinna dominować nad leczeniem doraźnym.

Wśród pacjentów polskich istnieje niezaspokojona potrzeba w zakresie rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów choroby. Leczenie długoterminowe napadów HAE za pomocą podskórnego inhibitora C1-esterazy jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną, co zostało udowodnione w perspektywie krótko- i długookresowej w wysokiej wiarygodności badaniach klinicznych z randomizacją. Ponadto, według międzynarodowych wytycznych, C1-INH jest jedyną opcją terapeutyczną dla kobiet w ciąży i karmiących.

W porównaniu do profilaktyki długoterminowej za pomocą Takhzyro, Berinert 2000/3000 wykazuje zbliżoną skuteczność, przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa.

Objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Berinert 2000/3000 w leczeniu HAE zapewni chorym dostęp do optymalnego leczenia. Wprowadzenie refundacji leku Berinert 2000/3000 w zapobieganiu napadom nawracającego HAE umożliwiłoby istotną poprawę w zakresie częstości napadów HAE oraz jakości życia pacjentów, co może mieć przełożenie na zmniejszenie obciążenia ekonomicznego związanego z HAE dla płatnika publicznego.

15. Załączniki

15.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 122. Strategia wyszukiwania – MEDLINE (via Ovid) – badania pierwotne i wtórne

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
1	exp Angioedemas, Hereditary/	1374
2	(hereditary adj3 angioedema).ti,ab.	2272
3	HAE.ti,ab.	2478
4	C1-INHibitor Deficiency.ti,ab.	505
5	C1 Esterase Inhibitor Deficiency.ti,ab.	182
6	Hereditary Angioneurotic Edema*.ti,ab.	294
7	OR/1-6	4251
8	exp Complement C1-INHibitor Protein/	1311
9	C1 esterase inhibitor*.ti,ab.	1078
10	C1-INH.ti,ab.	1159
11	C1INH.ti,ab.	357
12	C1-inhibitor.ti,ab.	2261
13	Complement C1*.ti,ab.	826
14	Berinert.ti,ab.	65
15	Haegarda.ti,ab.	11
16	CSL830.ti,ab.	2
17	pdC1-INH.ti,ab.	24
18	exp Complement C1 Inactivator Proteins/	2915
19	OR/8-18	5022
20	takhzyro.ti,ab.	6
21	lanadelumab.ti,ab.	50
22	dx-2930.ti,ab.	4
23	OR/20-22	52
24	19 or 23	5043
25	7 AND 24	2127
26	limit 25 to humans	1911
27	Comment/ or letter/ or editorial/ or Historical Article/ or Case Reports/ or News/ or lecture/	4575063
28	26 not 27	1245

Data wyszukiwania: 24.07.2021; aktualizacja: 01.01.2022

Tabela 123. Strategia wyszukiwania – EMBASE (via Ovid) – badania pierwotne i wtórne

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
1	exp angioneurotic edema/	22393
2	(hereditary adj3 angioedema).ti,ab.	4382
3	HAE.ti,ab.	4782
4	C1-INHibitor Deficiency.ti,ab.	852
5	C1 Esterase Inhibitor Deficiency.ti,ab.	268
6	Hereditary Angioneurotic Edema*.ti,ab.	290
7	OR/1-6	24535
8	exp complement component C1s inhibitor/	5356
9	C1 esterase inhibitor*.ti,ab.	1903
10	C1-INH.ti,ab.	2266
11	C1INH.ti,ab.	676
12	Haegarda.ti,ab.	35
13	CSL830.ti,ab.	8
14	C1-inhibitor.ti,ab.	3620
15	Complement C1*.ti,ab.	1084
16	Berinert.ti,ab.	248
17	pdC1-INH.ti,ab.	74
18	OR/8-17	8450
19	takhzyro.ti,ab.	14
20	lanadelumab.ti,ab.	158
21	dx-2930.ti,ab.	27
22	exp lanadelumab/	251
23	OR/19-22	273
25	18 or 23	8583
26	7 AND 25	4881
27	limit 26 to human	4416
28	letter/ or editorial/ or case report/ or note/	5035365
22	27 not 28	2947

Data wyszukiwania: 29.07.2021; aktualizacja: 01.01.2022

Tabela 124. Strategia wyszukiwania – Cochrane Library (via Wiley) – badania pierwotne i wtórne

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Angioedemas, hereditary] explode all trees	405
2	(Hereditary NEAR/3 angioedema):ti,ab,kw	377
3	HAE:ti,ab	369
4	(C1-INHibitor Deficiency):ti,ab,kw	93

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
5	(C1 Esterase Inhibitor Deficiency):ti,ab,kw	39
6	(Hereditary Angioneurotic Edema):ti,ab,kw	210
7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	475
8	Cochrane Reviews n=9; Cochrane Protocols n=2; Trials n=455	475

Data wyszukiwania: 29.07.2021; aktualizacja: 01.01.2022

Tabela 125. Strategia wyszukiwania – ClinicalTrials.gov (clinicaltrials.gov) – badania pierwotne

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
1	(hereditary angioedema OR HAE)/Completed & Has Results	47

Data wyszukiwania: 29.07.2021; aktualizacja: 01.01.2022

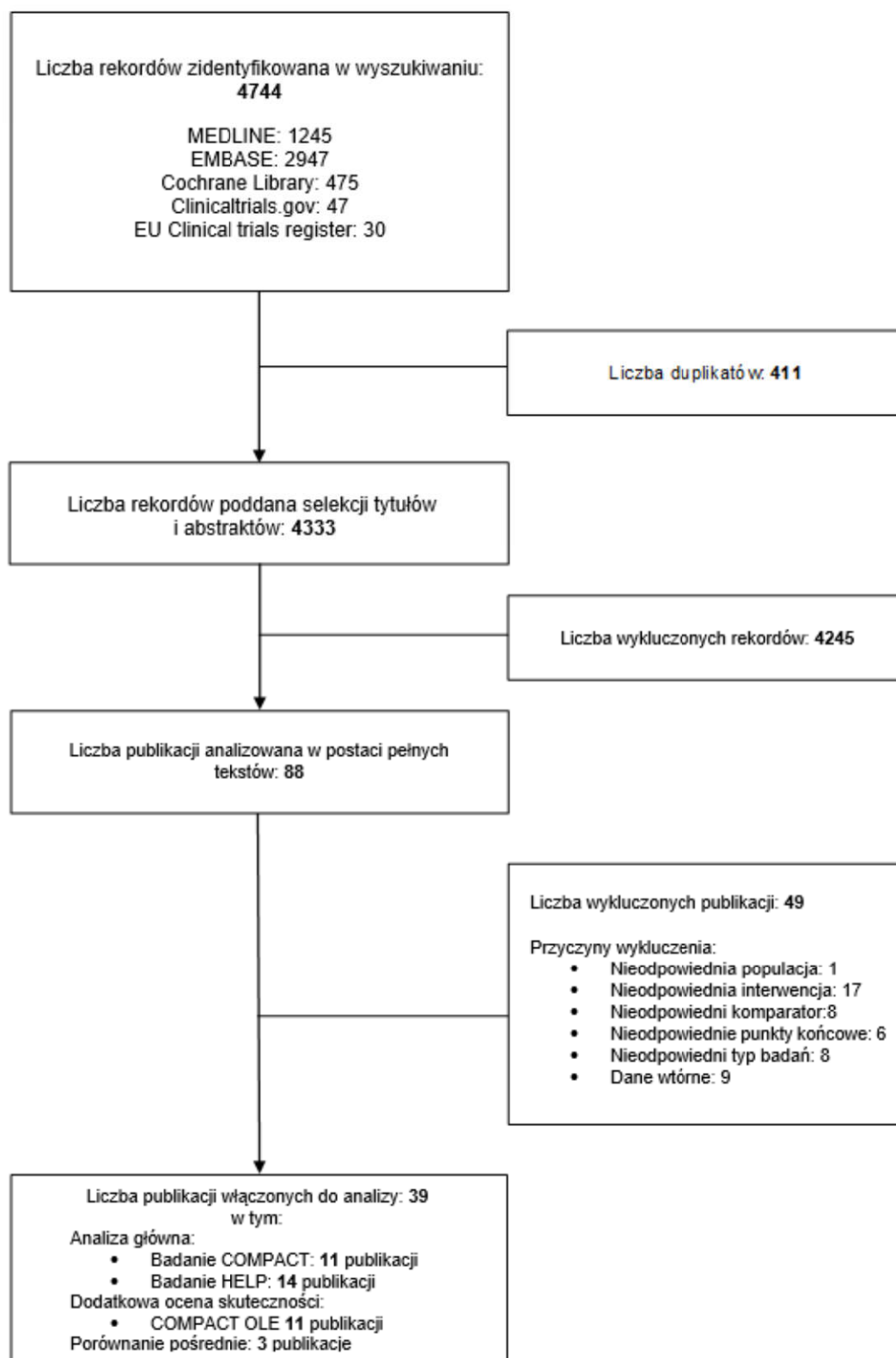
Tabela 126. Strategia wyszukiwania – EU Clinical Trials Register (clinicaltrialsregister.eu) – badania pierwotne

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
1	(hereditary angioedema OR HAE)/Completed & Trials with results	30

Data wyszukiwania: 29.07.2021; aktualizacja: 01.01.2022

15.2. Diagram wyszukiwania publikacji – PRISMA

Rysunek 7. Diagram wyszukiwania publikacji PRISMA



15.3. Formularze ekstrakcji danych

Tabela 127. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych

Badanie (autor, rok)	Kraj	Sponsor	Cel badania	Typ badania	Metodyka	Data rekrutacji	Liczebność populacji	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Interwencja	Komparator	Punkty końcowe	Inne

Tabela 128. Charakterystyka pacjentów – formularz ekstrakcji danych

Badanie (autor, rok)	Interwencja	Liczba pacjentów	Wiek	Płeć	Inne

Tabela 129. Charakterystyka interwencji – formularz ekstrakcji danych

Badanie (autor, rok)	Interwencja	Dawkowanie, sposób podania	Inne

Tabela 130. Wyniki badania – punkty końcowe dychotomiczne

Badanie (autor, rok)	Interwencja	Liczba pacjentów	Punkt końcowy	Definicja	Okres obserwacji	N	n	%	Miara efektu	Istotność statystyczna	Inne

Tabela 131. Wyniki badania – punkty końcowe ciągłe

Badanie (autor, rok)	Interwencja	Liczba pacjentów	Punkt końcowy	Definicja	Okres obserwacji	Wyjściowa wartość parametru	Końcowa wartość parametru	Zmiana względem wartości wyjściowej	Istotność statystyczna	Inne

15.4. Kwestionariusz oceny przeglądów systematycznych – AMSTAR 2

Tabela 132. Skala AMSTAR 2 – kwestionariusz [7]

Pytanie	Ocena
1. Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia	• Tak • Nie • Niejasne • Nie dotyczy
2. Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia przeglądu	
3. Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do przeglądu	
4. Przeprowadzenie wyszukiwania badań w sposób wyczerpujący	
5. Selekcja publikacji przez min. 2 analityków	
6. Ekstrakcja badań przez min. 2 analityków	
7. Zamieszczenie listy publikacji wykluczonych podczas selekcji pełnych tekstów wraz podaniem powodu wykluczenia	
8. Wyczerpująca charakterystyka włączonych badań	
9. Zastosowanie prawidłowych narzędzi oceny ryzyka błędu systematycznego we włączonych badaniach	
10. Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych	
11. Poprawna metodyka przeprowadzenia metaanalizy	
12. Ocena wpływu wiarygodności włączonych badań na wyniki metaanaliz/innego typu syntezy danych	
13. Uwzględnienie wiarygodności pojedynczych włączonych badań w interpretacji/dyskusji wyników przeglądu	
14. Wyjaśnienie/dyskusja obserwowanej heterogeniczności wyników	
15. Ocena błędów publikacji (przegląd z syntezą ilościową) i jego wpływu na wyniki przeglądu	
16. Oświadczenie o konflikcie interesów/przedstawienie źródła finansowania przeglądu	
Jakość przeglądu	• Wysoka • Umiarkowana • Niska • Krytycznie niska

AMSTAR - *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*; PICO - Populacja (ang. *population*), Interwencja (ang. *intervention*), Komparator (ang. *comparator*), Punkty Końcowe (ang. *outcomes*).

15.5. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT

Tabela 133. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny wiarygodności badań RCT [11]

Źródło błędu systematycznego	Ryzyko błędu	Uzasadnienie
Błąd selekcji (<i>selection bias</i>)		
<i>Reguła alokacji (random sequence generation)</i>	Niskie/wysokie/niejasne	–
<i>Utajnienie reguły alokacji (allocation concealment)</i>	Niskie/wysokie/niejasne	–
Błąd przeprowadzenia badania (<i>performance bias</i>)		
<i>Zaślepienie uczestników badania i personelu</i>	Niskie/wysokie/niejasne	–
Błąd detekcji (<i>detection bias</i>)		
<i>Zaślepienie oceniających wyniki</i>	Niskie/wysokie/niejasne	–
Błąd utraty (<i>attrition bias</i>)		
<i>Utrata pacjentów/brak danych</i>	Niskie/wysokie/niejasne	–
Błąd raportowania (<i>reporting bias</i>)		
<i>Wybiórczość raportowania</i>	Niskie/wysokie/niejasne	–
Inne		
<i>Inne czynniki</i>	Niskie/wysokie/niejasne	–

RCT - randomizowane badanie z grupą kontrolną.

15.6. Zidentyfikowane badania wtórne

Tabela 134. Omówienie zidentyfikowanych badań wtórnych

Przegląd	Metodyka	Kryteria włączenia/wykluczenia	Wyniki, wnioski
Rosie-Schumacher 2021	Cel: Przegląd systematyczny literatury dotyczący leczenia oraz obrazu klinicznego HAE Synteza wyników: Przegląd systematyczny bez meta-analizy (synteza narracyjna) Przedział czasowy: do 02.2021 Źródła danych: MEDLINE, EMBASE; bibliografia zidentyfikowanych badań Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska	Kryteria włączenia: <u>Populacja:</u> pacjenci z HAE <u>Interwencja:</u> brak ograniczeń <u>Komparator:</u> brak ograniczeń <u>Punkty końcowe:</u> wyniki leczenia, diagnostyka, obraz kliniczny, otolaryngologia, objawy ze strony górnych dróg oddechowych <u>Typ badania:</u> przeglądy systematyczne, badania randomizowane, badania kohortowe, badania wyników (<i>outcomes research</i>), <u>Inne:</u> prace opublikowane w języku angielskim, w formie pełnotekstowej Kryteria wykluczenia: nabyty obrzęk naczynioruchowy i inne formy niedziedziczne, komentarze, opinie nie-eksperckie	Wyniki i wnioski: Dostępne opcje terapeutyczne w profilaktyce długoterminowej – dożylny C1-INH (Cinryze), podskórny C1-INH (Berinert 2000/3000), lanadelumab (Takhzyro), beroltrasat (Orladeyo), androgeny, kwas traneksamowy. Nowe terapie (w trakcie badań): m.in. PHA121, garadacymab, KVD824, ALNF-12, ARC-F12 terapia genowa. Badania kliniczne dla podskórnego C1-INH wskazują na istotną redukcję liczby ataków, stosowania leczenia doraźnego względem placebo oraz korzystny profil bezpieczeństwa. Podskórna forma podania C1-INH wiąże się z uzyskiwaniem lepszych wyników zdrowotnych w porównaniu do podania dożylnego. Komentarz: W przeglądzie uwzględniono badanie włączone do niniejszej analizy klinicznej COMPACT (Longhurst 2017, Craig 2019)
Burnham 2020	Cel: Ocena ryzyka występowania zdarzeń zatorowo-zakrzepowych u pacjentów leczonych C1-INH Synteza wyników: Przegląd systematyczny bez meta-analizy (synteza narracyjna) Przedział czasowy: do 01.2020 Źródła danych: MEDLINE, Scopus, ProQuest; bibliografia zidentyfikowanych badań Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska	Kryteria włączenia: <u>Populacja:</u> pacjenci z HAE <u>Interwencja:</u> C1-INH <u>Komparator:</u> brak ograniczeń <u>Punkty końcowe:</u> ryzyko występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych związanych z C1-INH <u>Typ badania:</u> badania <i>open label</i>, randomizowane, przekrojowe lub inne badania kliniczne raportujące ryzyko zdarzeń zatorowo-zakrzepowych związanych z C1-INH <u>Inne:</u> prace opublikowane, w języku angielskim Kryteria wykluczenia: badania na zwierzętach, in-vitro, badania nieopublikowane, badania w języku innym niż angielski	Wyniki i wnioski: Obserwowano wysoką heterogeniczność włączonych badań w zakresie metodyki i raportowania. Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe związane z C1-INH są rzadko raportowane w literaturze. Ryzyko występowania zdarzeń zatorowo-zakrzepowych związanych z C1-INH zostało ocenione jako niskie, szczególnie u pacjentów bez czynników ryzyka. Istotne czynniki ryzyka wystąpienia zdarzeń zatorowo-zakrzepowych zostały uwzględnione w ulotce produktów leczniczych będących C1-INH. Komentarz: W przeglądzie nie uwzględniono badania włączonego do niniejszej analizy klinicznej COMPACT (Longhurst 2017, Craig 2019); do przeglądu nie włączano badań, w których nie występowały zdarzenia zatorowo-zakrzepowe.
Nicola 2019	Cel: Omówienie metod leczenia HAE dostępnych w Europie Synteza wyników: Przegląd systematyczny bez meta-analizy (synteza narracyjna) Przedział czasowy: 01.2005-08.2019 Źródła danych: MEDLINE,	Kryteria włączenia: <u>Populacja:</u> pacjenci z HAE <u>Interwencja:</u> leczenie HAE (leczenie doraźne, profilaktyka przedzabiegowa, profilaktyka długoterminowa) <u>Komparator:</u> brak ograniczeń <u>Punkty końcowe:</u> brak ograniczeń <u>Typ badania:</u> badania pierwotne (I, II, III faza badań klinicznych) i wtórne Kryteria wykluczenia: Brak danych	Wyniki i wnioski: Jedną z dostępnych opcji terapeutycznych w profilaktyce długoterminowej jest Berinert 2000/3000. Został dopuszczony do obrotu na terenie USA pod nazwą Haegarda. Pozostałe opcje terapeutyczne w zapobieganiu napadom HAE: Cinryze, Takhzyro. Komentarz: W przeglądzie wymieniono Berinert 2000/3000, aczkolwiek w referencjach nie odniesiono się bezpośrednio do badania COMPACT.

Przegląd	Metodyka	Kryteria włączenia/wykluczenia	Wyniki, wnioski
	clinicaltrials.gov, EMA, FDA Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska		

15.7. Ocena jakości przeglądów systematycznych

Tabela 135. Skala AMSTAR 2 – ocena jakości przeglądów włączonych do analizy

Pytanie	Rosie-Schumacher 2021	Burnham 2020	Nicola 2019
1.Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia	Nie	Tak	Nie
2.Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia przeglądu	Nie	Nie	Nie
3.Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do przeglądu	Nie	Nie	Nie
4. Przeprowadzenie wyszukiwania badań w sposób wyczerpujący	Tak	Tak	Nie
5.Selekcja publikacji przez min. 2 analityków	Tak	Nie	Tak
6.Ekstrakcja badań przez min. 2 analityków	Nie	Nie	Nie
7.Zamieszczenie listy publikacji wykluczonych podczas selekcji pełnych tekstów wraz podaniem powodu wykluczenia	Nie	Tak*	Nie
8.Wyczerpująca charakterystyka włączonych badań	Nie	Tak	Nie
9.Zastosowanie prawidłowych narzędzi oceny ryzyka błędu systematycznego we włączonych badaniach	Nie	Nie	Nie
10. Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych	Nie	Nie	Nie
11. Poprawna metodyka przeprowadzenia metaanalizy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
12.Ocena wpływu wiarygodności włączonych badań na wyniki metaanalizy/innego typu syntezy danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
13.Uwzględnienie wiarygodności pojedynczych włączonych badań w interpretacji/dyskusji wyników przeglądu	Nie	Nie	Nie
14.Wyjaśnienie/dyskusja obserwowanej heterogeniczności wyników	Nie	Nie	Nie
15. Ocena błędu publikacji (przegląd z synteza ilościowa) i jego wpływu na wyniki przeglądu	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
16. Oświadczenie o konflikcie interesów/przedstawienie źródła finansowania przeglądu	Tak	Tak	Tak
Jakość przeglądu	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska

*Liczba wykluczonych badań i przyczyny wykluczenia uwzględnione na diagramie PRISMA

AMSTAR - Measurement Tool to Assess Systematic Reviews; PICO - Populacja (ang. population), Interwencja (ang. intervention), Komparator (ang. comparator), Punkty Końcowe (ang. outcomes); PRISMA - Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses.

15.8. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

Tabela 136. Ocena wiarygodności badań RCT – badanie COMPACT

Źródło błędu systematycznego	COMPACT	
	Ryzyko błędu	Uzasadnienie
Błąd selekcji (<i>selection bias</i>)		
Reguła alokacji (<i>random sequence generation</i>)	Niskie	Randomizacja centralna
Utajnienie reguły alokacji (<i>allocation concealment</i>)	Niskie	Randomizacja centralna
Błąd przeprowadzenia badania (<i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania i personelu	Niskie	Podwójnie zaślepienie (pacjenci, badacze, personel medyczny, ocena punktów końcowych)
Błąd detekcji (<i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceniających wyniki	Niskie	Podwójnie zaślepienie (pacjenci, badacze, personel medyczny, ocena punktów końcowych)
Błąd utraty (<i>attrition bias</i>)		
Utrata pacjentów/brak danych	Niskie	Analiza skuteczności w populacji ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, niezależnie od przyjmowania/nieprzyjmowania zaplanowanego leczenia); bezpieczeństwo analizowane w populacji SAF (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku); porównywalne odsetki pacjentów utraconych ogółem oraz z poszczególnych przyczyn
Błąd raportowania (<i>reporting bias</i>)		
Wybiórczość raportowania	Niskie	Opublikowane wyniki dla punktów końcowych zawartych w protokole badania
Inne		
Inne czynniki	Niskie	Nie zidentyfikowano Badanie miało charakter badania grup naprzemiennych (<i>cross-over</i>). Pierwsze 2 tygodnie każdego okresu leczenia zostały wykluczone z oceny skuteczności z uwagi na możliwość wystąpienia efektu przeniesienia (<i>carry over effect</i>) i stanowiły okres wymywania (<i>wash-out</i>)

ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; RCT - randomizowane badanie z grupą kontrolną; SAF – *safety population*.

Tabela 137. Ocena wiarygodności badań RCT – badanie **COMPACT OLE**

Źródło błędu systematycznego	COMPACT OLE	
	Ryzyko błędu	Uzasadnienie
Błąd selekcji (selection bias)		
Reguła alokacji (random sequence generation)	Niskie	1:1, randomizacja blokowa ze stratyfikacją (względem kryteriów włączenia – wcześniej nieleczeni, przerwanie leczenia C1-INH, kontynuacja C1-INH)
Utajnienie reguły alokacji (allocation concealment)	Niejasne	–
Błąd przeprowadzenia badania (performance bias)		
Zaślepienie uczestników badania i personelu	Wysokie	Badanie <i>open label</i>
Błąd detekcji (detection bias)		
Zaślepienie oceniających wyniki	Wysokie	Badanie <i>open label</i>
Błąd utraty (attrition bias)		
Utrata pacjentów/brak danych	Niskie	Analiza skuteczności w populacji ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, niezależnie od przyjmowania/nieprzyjmowania zaplanowanego leczenia); bezpieczeństwo analizowane w populacji SAF (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku); porównywalne odsetki pacjentów utraconych ogółem oraz z poszczególnych przyczyn
Błąd raportowania (reporting bias)		
Wybiórczość raportowania	Niskie	Opublikowane wyniki dla punktów końcowych zawartych w protokole badania
Inne		
Inne czynniki	Niskie	Nie zidentyfikowano

ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; RCT - randomizowane badanie z grupą kontrolną; SAF – *safety population*.

Tabela 138. Ocena wiarygodności badań RCT – badanie HELP

Źródło błędu systematycznego	HELP	
	Ryzyko błędu	Uzasadnienie
Błąd selekcji (selection bias)		
Reguła alokacji (random sequence generation)	Niskie	Randomizacja stosunek 1:2 do grup otrzymujących LANA lub PLC, z wykorzystaniem systemu IWRS z zastosowaniem bloków: chorzy nieleczeni vs leczeni
Utajnienie reguły alokacji (allocation concealment)	Niskie	Randomizacja stosunek 1:2 do grup otrzymujących LANA lub PLC, z wykorzystaniem systemu IWRS z zastosowaniem bloków: chorzy nieleczeni vs leczeni
Błąd przeprowadzenia badania (performance bias)		
Zaślepienie uczestników badania i personelu	Niskie	Podwójne zaślepienie - zaślepienie uczestników, opiekunów uczestników poniżej < 18 r.ż. i badaczy oraz personelu (do momentu zakończenia okresu leczenia) a także sponsora badania (do momentu zakończenia okresu leczenia i zakończenia analizy pierwotnej), które utrzymywano za pomocą stosowanego w badaniu placebo
Błąd detekcji (detection bias)		
Zaślepienie oceniających wyniki	Niskie	W badaniu zastosowano zaślepienie badaczy oraz personelu (do momentu zakończenia okresu leczenia); ocena bezpieczeństwa dokonywana była przez niezależną komisję oceniającą (Data Safety Monitoring Board, DSMB)
Błąd utraty (attrition bias)		
Utrata pacjentów/brak danych	Niskie	Przerwanie udziału w badaniu odnotowano u 7,4% (n=2) chorych z grupy LANA 300 mg/2wk, 10,3% (n=3) z grupy 4wk i 14,6% (n=6) z grupy PLC. Odsetki pacjentów wycofujących się z poszczególnych przyczyn były zbliżone pomiędzy grupami uwzględnionymi w analizie, a z obserwacji utracono 1 pacjenta z grupy LANA 300 mg/4wk.
Błąd raportowania (reporting bias)		
Wybiórczość raportowania	Niskie	Wyniki badania HELP dla populacji ITT zostały szczegółowo opublikowane – opublikowano wszystkie kluczowe do potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa leku wyniki (nie odnaleziono jedynie wyniku dla liczby napadów wymagających hospitalizacji).
Inne		
Inne czynniki		Nie zidentyfikowano

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; DSMB - Data Safety Monitoring Board; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IWRS - Interactive Web Response Systems; LANA – lanadelumab; n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; PLC – placebo; RCT - randomizowane badanie z grupą kontrolną.

15.9. Charakterystyka punktów końcowych

Tabela 139. Definicje punktów końcowych (COMPACT)

Badanie	Typ punktu końcowego	Punkt końcowy	Definicja
COMPACT	Pierwszorzędowe	<i>Liczba napadów HAE</i>	Średnia liczba napadów na miesiąc; znormalizowana czasowo – uwzględnienie liczby dni, w których pacjent przyjmował badane leczenie; różnice średnich obliczane metodą najmniejszych kwadratów (LSMD); 95% przedział ufności oraz i wartość p obliczana za pomocą modelu mieszanego uwzględniającego korelację między pacjentami, okres obserwacji 14 tygodni
		<i>Zmniejszenie liczby napadów HAE</i>	Zmniejszenie liczby napadów względem placebo (%), mediana i średnia, okres obserwacji 14 tygodni
	Drugorzędowe	<i>Odpowiedź na leczenie ≥50%, ≥70%, ≥90%</i>	Liczba (%) pacjentów ze zmniejszeniem liczby napadów HAE względem placebo o ≥50%, ≥70%, ≥90%, okres obserwacji 14 tygodni
		<i>Liczba zastosowań leczenia ratunkowego</i>	Średnia liczba zastosowań leczenia ratunkowego w miesiącu; znormalizowana czasowo – uwzględnienie liczby dni, w których pacjent przyjmował badane leczenie; różnice średnich obliczane metodą najmniejszych kwadratów (LSMD); 95% przedział ufności oraz i wartość p obliczana za pomocą modelu mieszanego uwzględniającego korelację między pacjentami, okres obserwacji 14 tygodni
		<i>Zmniejszenie liczby zastosowań leczenia ratunkowego</i>	Mediana i średnia (%), zmniejszenie względem placebo, okres obserwacji 14 tygodni
		<i>Bezpieczeństwo</i>	AEs ogółem - liczba pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi zaistniałym podczas podania lub w okresie 24h od podania leku
	Wyjaśniające	<i>Dni z objawami HAE</i>	Średnia liczba dni na miesiąc, znormalizowana czasowo, okres obserwacji 14 tygodni
		<i>Nasilenie napadów HAE</i>	Średnie nasilenie napadów HAE, ocena nasilenia napadów: łagodny 1 punkt, umiarkowany 2 punkty, ciężki 3 punkty, okres obserwacji 14 tygodni
			Liczba pacjentów z napadami HAE o poszczególnym stopniu nasilenia (łagodne, umiarkowane, ciężkie), okres obserwacji 14 tygodni
		<i>Brak napadów HAE</i>	Liczba (%) pacjentów bez napadów HAE, okres obserwacji 14 tygodni
		<i>Zmniejszenie liczby napadów HAE</i>	Zmniejszenie liczby napadów HAE do <1 w okresie 4 tygodni, ocena u pacjentów z co najmniej 1 napadem HAE w okresie 4 tygodni leczenia placebo, okres obserwacji 14 tygodni
		<i>Suma nasilenia objawów HAE</i>	Znormalizowana czasowo suma nasilenia objawów HAE, objawy HAE codziennie oceniane w skali 1-3 (1-łagodny, 2-umiarkowany, 3-ciężki). Suma nasilenia napadów obliczana jako suma nasilenia napadów w okresie leczenia/liczba dni z objawami HAE w okresie leczenia, okres obserwacji 14 tygodni
		<i>Suma nasilenia objawów HAE i leczenia ratunkowego</i>	Znormalizowana czasowo suma nasilenia objawów HAE i leczenia ratunkowego, zastosowanie leczenia ratunkowego – 2-tak, 1-nie. Nasilenie objawów pomnożone przez kod leczenia ratunkowego (0-1) dla każdego dnia; następnie wartości te były sumowane oraz podzielone przez liczbę dni z objawami HAE w okresie leczenia, okres obserwacji 14 tygodni

Badanie	Typ punktu końcowego	Punkt końcowy	Definicja
		Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)	Kwestionariusz WPAI składa się z 6 pytań dotyczących 4 domen: absenteizm (czas nieobecności w pracy), prezenteizm (pogorszenie funkcjonowania w pracy/zmniejszona efektywność w czasie pracy), utrata wydajności pracy (całkowity niekorzystny wpływ na pracę/absenteizm + prezenteizm) oraz pogorszenie wykonywania codziennych czynności. Poziom niekorzystnego wpływu choroby na każdą z domen jest oceniany w skali od 0 do 100%. Pytania zawarte w WPAI dotyczą: aktualnego zatrudnienia, liczby godzin nieobecności w pracy z powodu problemów zdrowotnych, liczby godzin nieobecności w pracy z innych powodów, liczby godzin rzeczywiście przepracowanych, stopnia, w jakim stan zdrowia wpływa na wydajność w czasie wykonywania pracy, stopnia, w jakim stan zdrowia wpływa na wykonywanie codziennych czynności niezwiązanych z pracą zarobkową. Niski wynik w podskalach WPAI wskazuje na poprawę wydajności pracy
		Hospital anxiety and Depression Scale (HADS)	Skala depresji i lęku, 14 pytań, zgrupowane po 7 w 2 domenach (depresja i lęk), każde z pytań z 4 możliwymi odpowiedziami; 4 zakresy – prawidłowy, łagodny, umiarkowany, ostry; odpowiedzi oceniane w skali 3-0, maksymalny wynik 21 punktów dla każdej z domen; wyniki 0-7 – stan prawidłowy, 8-10 – sugeruje występowanie danego stanu, ≥11 – prawdopodobna obecność zaburzeń nastroju
		European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire (EQ-5D)	Składa się ze skali opisowej oraz wizualnej (VAS). System opisowy zawiera następujące wymiary: poruszanie się, samoobsługa, codzienne czynności, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. Każdy z wymiarów może być opisany na 3 poziomach: brak problemów, umiarkowane problemy, znaczne problemy. W ten sposób stan zdrowia opisywany jest przy pomocy 5-cyfrowej liczby: cyfra kolejno dla każdej z domen. Możliwy jest więc opis 243 stanów zdrowia. EQ VAS stanowi skala od 0 do 100, gdzie 0 to najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a 100 najlepszy wyobrażalny stan zdrowia
		Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TQSM)	Ocena satysfakcji z leczenia, 13 pytań, 3 skale: efekt, skutki uboczne, dogodność stosowania oraz skala satysfakcji globalnej; wyniki transformowane do skali 0-100
		Investigator Global Assessment of Response to Therapy (IGART)	Ocena przez badacza odpowiedź na leczenie oceniana w skali 0-4. Wyniki: 0 - pogorszenie stanu pacjenta lub brak odpowiedzi na leczenie, stan nieakceptowalny, 1 – słaba odpowiedź na leczenie, stan nieakceptowalny, 2 – umiarkowana odpowiedź na leczenie, stan akceptowalny, ale wymagający poprawy, 3 – dobra odpowiedź na leczenie, akceptowalna, 4 – bardzo dobra odpowiedź na leczenie, najlepsza jaką można sobie wyobrazić
		Subject Global Assessment of Response to Therapy (SGART)	Ocena przez pacjenta odpowiedź na leczenie oceniana w skali 0-4. Wyniki: 0 - pogorszenie stanu pacjenta lub brak odpowiedzi na leczenie, stan nieakceptowalny, 1 – słaba odpowiedź na leczenie, stan nieakceptowalny, 2 – umiarkowana odpowiedź na leczenie, stan akceptowalny, ale wymagający poprawy, 3 – dobra odpowiedź na leczenie, akceptowalna, 4 – bardzo dobra odpowiedź na leczenie, najlepsza jaką można sobie wyobrazić
		Farmakokinetyka i farmakodynamika	Poziom C1-INH, antygenów C4, C1-INH
	Inne	Czas trwania napadów HAE	Średnia/mediana czasu trwania napadów HAE (dni), okres obserwacji 14 tygodni
		Napady HAE wg umiejscowienia	Liczba napadów HAE wg umiejscowienia (krtań, napady brzuszne, obwodowe, układ moczowo-płciowy, twarz, klatka piersiowa, krtań), okres obserwacji 14 tygodni

Badanie	Typ punktu końcowego	Punkt końcowy	Definicja
			Liczba pacjentów (%) z napadami HAE w obrębie krtani okres obserwacji 14 tygodni
		Napady HAE wymagające leczenia ratunkowego	Liczba napadów HAE wymagających leczenia ratunkowego ogółem oraz z podziałem na interwencje (C1-INH IV, ikatybant, inne), okres obserwacji 14 tygodni
		Wczesna odpowiedź na leczenie	Pacjenci z napadami HAE, napady HAE ogółem, łagodne, umiarkowane, ciężkie, 2 tygodniowy okres obserwacji

Pacjenci raportowali występowanie objawów, zastosowanie leczenia ratunkowego oraz badanego leku w elektronicznym dzienniku. Badacz na podstawie tych danych uzupełniał kartę obserwacji klinicznej (w formie elektronicznej).

AE – zdarzenie niepożądane; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; EQ-5D - *European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire*; HADS - *Hospital anxiety and Depression Scale*; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; IGART - *Investigator Global Assessment of Response to Therapy*; IV – podawany dożylnie; LSMD - Różnice średnich obliczane metodą najmniejszych kwadratów; SGART - *Subject Global Assessment of Response to Therapy*; TQSM – *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*; WPAI – *Work Productivity and Activity Impairment*, VAS – wizualna skala analogowa.

Tabela 140. Definicje punktów końcowych (COMPACT OLE)

Badanie	Typ punktu końcowego	Punkt końcowy	Definicja
COMPACT OLE	Pierwszorzędowe	Ciężkie ADRs	Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym produktem leczniczym o ciężkim przebiegu (<i>serious</i>), uwzględniając osobo-czas (<i>person-time incidence rate</i>)
		AEs prowadzące do przerwania leczenia	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, uwzględniając osobo-czas (<i>person-time incidence rate</i>)
		AEs zatorowo-zakrzepowe	Zdarzenia niepożądane o charakterze zatorowo-zakrzepowym
		Anafilaksja	Anafilaksja
		Napady HAE prowadzące do hospitalizacji	Napady HAE prowadzące do hospitalizacji – hospitalizacja jest konsekwencją udzielenia niezbędnej pomocy medycznej
		Reakcje w miejscu podania o ciężkim nasileniu	Wytypowane zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu (<i>severe</i>)
		Pojawienie się przeciwciał anti-C1-INH	Przeciwciała hamujące i niehamujące
	Drugorzędowe	Poszczególne typy AEs	Inne zdarzenia niepożądane, niewymienione jako pierwszorzędowe punkty końcowe
		Zdarzenia podejrzewane o bycie ADRs	Zdarzenia podejrzewane o bycie związanymi ze stosowanym produktem leczniczym
		Bakteriemia, sepsa, anafilaksja, zdarzenia zatorowo-zakrzepowe	Bakteriemia, sepsa, anafilaksja, zdarzenia zatorowo-zakrzepowe
		Pacjenci ze znormalizowaną liczbą napadów HAE <1 napad/miesiąc	Odsetek pacjentów doświadczających znormalizowanych czasowo napadów HAE o częstości <1 napad HAE w okresie 4 tygodni
		Odpowiedź na leczenie	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, definiowaną jako $\geq 50\%$ zmniejszenie liczby znormalizowanych czasowo napadów HAE podczas leczenia względem liczby znormalizowanych czasowo napadów HAE przypisanej do uczestnika w momencie kwalifikacji do badania
		Znormalizowana liczba napadów HAE	Liczba napadów HAE, znormalizowana czasowo
		Stosowanie leczenia ratunkowego	Stosowanie leczenia ratunkowego

Badanie	Typ punktu końcowego	Punkt końcowy	Definicja
		<i>Czas trwania napadu HAE</i>	Czas trwania napadu HAE
		<i>Liczba dni z objawami HAE</i>	Liczba dni, w których pacjent doświadczał objawów HAE
		<i>Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)</i>	Kwestionariusz WPAI składa się z 6 pytań dotyczących 4 domen: absenteizm (czas nieobecności w pracy), prezenteizm (pogorszenie funkcjonowania w pracy/ zmniejszona efektywność w czasie pracy), utrata wydajności pracy (całkowity niekorzystny wpływ na pracę/absenteizm + prezenteizm) oraz pogorszenie wykonywania codziennych czynności. Poziom niekorzystnego wpływu choroby na każdą z domen jest oceniany w skali od 0 do 100%. Pytania zawarte w WPAI dotyczą: aktualnego zatrudnienia, liczby godzin nieobecności w pracy z powodu problemów zdrowotnych, liczby godzin nieobecności w pracy z innych powodów, liczby godzin rzeczywiście przepracowanych, stopnia, w jakim stan zdrowia wpływa na wydajność w czasie wykonywania pracy, stopnia, w jakim stan zdrowia wpływa na wykonywanie codziennych czynności niezwiązanych z pracą zarobkową. Niski wynik w podskalach WPAI wskazuje na poprawę wydajności pracy
		<i>Hospital anxiety and Depression Scale (HADS)</i>	Skala depresji i lęku, 14 pytań, zgrupowane po 7 w 2 domenach (depresja i lęk), każde z pytań z 4 możliwymi odpowiedziami; 4 zakresy – prawidłowy, łagodny, umiarkowany, ostry; odpowiedzi oceniane w skali 3-0, maksymalny wynik 21 punktów dla każdej z domen; wyniki 0-7 – stan prawidłowy, 8-10 – sugeruje występowanie danego stanu, ≥11 – prawdopodobna obecność zaburzeń nastroju
		<i>European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire (EQ-5D)</i>	Składa się ze skali opisowej oraz wizualnej (VAS). System opisowy zawiera następujące wymiary: poruszanie się, samoobsługa, codzienne czynności, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. Każdy z wymiarów może być opisany na 3 poziomach: brak problemów, umiarkowane problemy, znaczne problemy. W ten sposób stan zdrowia opisywany jest przy pomocy 5-cyfrowej liczby: cyfra kolejno dla każdej z domen. Możliwy jest więc opis 243 stanów zdrowia. EQ VAS stanowi skala od 0 do 100, gdzie 0 to najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a 100 najlepszy wyobrażalny stan zdrowia.
		<i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TQSM)</i>	Ocena satysfakcji z leczenia, 13 pytań, 3 skale: efekt, skutki uboczne, dogodność stosowania oraz skala satysfakcji globalnej; wyniki transformowane do skali 0-100
		<i>Farmakokinetyka i farmakodynamika</i>	
<i>Wpływ leku na kobiety ciężarne i karmiące</i>			

ADR – adverse drug reaction; AE – zdarzenie niepożądane; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; EQ-5D - European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire; HADS - Hospital anxiety and Depression Scale; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; TQSM – Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; WPAI – Work Productivity and Activity Impairment.

Tabela 141. Definicje punktów końcowych (HELP)

Badanie	Typ punktu końcowego	Punkt końcowy	Definicja
HELP	Pierwszorządowe	Liczba napadów HAE	Średnia liczba napadów na miesiąc, okres obserwacji: • 26 tygodni [pierwszorządowy] • Dni 14-182 • Dni 70-182 • Dni 0-69 Analiza z zastosowaniem regresji Poissona, z dostosowaniem względem wyjściowej częstości napadów HAE

Badanie	Typ punktu końcowego	Punkt końcowy	Definicja
	Drugorzędowe	Napady HAE wymagające leczenia ratunkowego	Średnia liczba napadów HAE na miesiąc, napady wymagające zastosowania leczenia ratunkowego, okres obserwacji: • 26 tygodnie [drugorzędowy] • Dni 0-69
		Liczba napadów o umiarkowanym/ ciężkim nasileniu	Średnia miesięczna liczba napadów HAE o nasileniu umiarkowanym (powodującym lekkie i średnie ograniczenie aktywności życiowej) i ciężkim (powodującym znaczne ograniczenie aktywności życiowej). Analiza z zastosowaniem regresji Poissona, okres obserwacji: • 26 tygodni [drugorzędowy] • Dni 0-69
		Liczba napadów HAE w dniach 14 - 182	Średnia miesięczna liczba napadów HAE, okres obserwacji: dni 14-182 [drugorzędowy]
	Wyjaśniające	Zmniejszenie liczby napadów HAE	Procentowe zmniejszenie liczby napadów HAE względem wartości wyjściowych (okres run-in), okres obserwacji: • 26 tygodni [wyjaśniający] • Dni 0-14 • Dni 0-30
		Odpowiedź na leczenie – zmniejszenie liczby napadów względem okresu run-in $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$	Liczba (%) pacjentów ze zmniejszeniem liczby napadów HAE względem wartości obserwowanej w trakcie okresu run-in o $\geq 50\%$, $\geq 70\%$ i $\geq 90\%$, okres obserwacji: • 26 tygodni [wyjaśniający] • Dni 0-69 (10 tygodni), $\geq 50\%$, $\geq 60\%$, $\geq 70\%$, $\geq 80\%$, $\geq 90\%$
		Nasilenie napadów HAE (łagodne, umiarkowane, ciężkie)	Liczba pacjentów z napadami o poszczególnym stopniu nasilenia (łagodne, umiarkowane, ciężkie), okres obserwacji: • 26 tygodni [wyjaśniający] • Dni 0-69 • Dni 70-182
		Brak napadów HAE	Liczba pacjentów bez napadów HAE, okres obserwacji: • 26 tygodni [wyjaśniający] • Dni 0-69 • Dni 70-182
		Liczba dni wolnych od napadów HAE,	Średnia liczba dni bez napadów HAE na miesiąc, tj. dni kalendarzowych bez ataku HAE potwierdzonego przez badacza, okres obserwacji 26 tygodni [wyjaśniający]
		Liczba napadów HAE o dużej chorobowości	
		Napady HAE zagrażające życiu	Średnia liczba napadów na miesiąc; napad HAE zagrażający życiu: jakiegokolwiek atak spełniający którekolwiek z kryteriów: o nasileniu ciężkim, o charakterze obrzęku krtani, istotny hemodynamicznie (ciśnienie skurczowe <90 , konieczność dożylnego podażu płynów lub przebiegające z omdleniem lub bliskie omdlenia) lub skutkujący hospitalizacją (z wyjątkiem hospitalizacji <24 godzin), okres obserwacji 26 tygodni [wyjaśniający]
	Inne	Czas trwania napadów HAE	Średni czas trwania napadu HAE, okres obserwacji 26 tygodni Liczba (%) pacjentów z napadami HAE wg czasu trwania (<12 godzin, 12-24 godziny, 24-48 godzin, >48 godzin), okres obserwacji 26 tygodni
		Napady HAE wg umiejscowienia	Liczba napadów HAE wg umiejscowienia (w obrębie jamy brzusznej, krtani, obwodowe), okres obserwacji 26 tygodni Liczba pacjentów (%) z napadami HAE w obrębie jamy brzusznej, krtani, obwodowe, okres obserwacji 26 tygodni
		Napady HAE wymagające leczenia ratunkowego	Liczba pacjentów (%) z napadami HAE wymagającymi leczenia ratunkowego, okres obserwacji 26 tygodni Liczba napadów HAE wymagających leczenia ratunkowego ogółem, okres obserwacji 26 tygodni

Badanie	Typ punktu końcowego	Punkt końcowy	Definicja
		Napady HAE wymagające leczenia wspomagającego	Liczba napadów HAE wymagających stosowania leczenia wspomagającego, okres obserwacji 26 tygodni Liczba pacjentów (%) z napadami HAE wymagającymi stosowania leczenia doraźnego, okres obserwacji 26 tygodni
		Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL)	Składa się z 17 pytań, z których każdy jest oceniany w skali od 0 (najlepszy wynik) do 100 (najgorszy wynik). Całkowity wynik można obliczyć dla wszystkich pytań, ale także grupując pytania w cztery dziedziny: „Funkcjonowanie”, „Zmęczenie/ nastrój”, „Objawy/ zawstydzenie”, „Odżywianie”. Kwestionariusz umożliwia także ocenić występowanie ograniczeń codziennych czynności w zakresie pracy, aktywności fizycznej, aktywności czasu wolnego oraz relacji społecznych. Przez ograniczenie rozumiano udzielenie odpowiedzi na pytanie o występowanie ograniczeń „okazjonalnie”, „często” lub „bardzo często”.
		European Quality of Life - Five Dimension Questionnaire EQ-5D	Składa się ze skali opisowej oraz wizualnej (VAS). System opisowy zawiera następujące wymiary: poruszanie się, samoobsługa, codzienne czynności, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. Każdy z wymiarów może być opisany na 3 poziomach: brak problemów, umiarkowane problemy, znaczne problemy. W ten sposób stan zdrowia opisywany jest przy pomocy 5-cyfrowej liczby: cyfra kolejno dla każdej z domen. Możliwy jest więc opis 243 stanów zdrowia. EQ VAS stanowi skala od 0 do 100, gdzie 0 to najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a 100 najlepszy wyobrażalny stan zdrowia

HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy;

15.10. Badanie COMPACT – dodatkowe dane dla dawki C1-INH 40 IU SC

Skuteczność kliniczna, jakość życia i bezpieczeństwo stosowania leku Berinert 2000/3000 było oceniane również u pacjentów leczonych dawką 40 j.m./kg masy ciała. Wyniki w grupie leczonej zestawiono z wynikami otrzymanymi w grupie otrzymującej odpowiadające placebo (tu: *high volume* placebo, 60 IU). Dla porównania, podano też wyniki otrzymane dla dawki 60 j.m./kg masy ciała zestawione z wynikami otrzymanymi w grupie otrzymującej *low volume* placebo, 40 IU. W pierwszej kolejności raportowano obliczenia autorów publikacji źródłowych, w dalszej kolejności, w przypadku braku dostępności wyników, dokonywano obliczeń własnych.

Tabela 142. Zestawienie wyników klinicznych otrzymanych dla C1-INH 40 IU SC oraz C1-INH 60 IU SC [ITT, 14 tygodni] (Longhurst 2017, Li 2019)

Oceniana wartość	C1-INH 40 IU SC (N=43)	PLC 60 IU (N=44)	C1-INH 40 IU SC vs PLC 60 IU	C1-INH 60 IU SC vs PLC 40 IU
	Średnia (95%CI)		MD (95%CI), p-value	
Znormalizowana liczba napadów HAE/miesiąc	1,19 (0,54;1,85)	3,61 (2,96;4,26)	-2,42 (-3,38;-1,46) p<0,001	-3,51 (-4,21;-2,81) p<0,001
Znormalizowana liczba zastosowań leczenia ratunkowego/miesiąc	1,13 (-1,44;3,69)	5,55 (3,10;8,00)	-4,42 (-8,03;-0,81) p=0,02	-3,57 (-4,50;-2,64) p<0,001
	Średnia (SD)		MD (95%CI), p-value	

Oceniana wartość	C1-INH 40 IU SC (N=43)	PLC 60 IU (N=44)	C1-INH 40 IU SC vs PLC 60 IU	C1-INH 60 IU SC vs PLC 40 IU
Liczba dni z objawami HAE/miesiąc	1,57 (2,64)	7,00 (5,75)	-5,43 (-7,30;-3,56), p<0,001*	-5,90 (-8,04;-3,76), p<0,001*
Nasilenie napadów HAE †	1,77 (0,59)	2,03 (0,49)	-0,26 (-0,49;-0,03), p=0,026*	-0,30 (-0,52;-0,08), p=0,007*
Średnia (SD)/ Mediana (zakres)				
Znormalizowana czasowo suma stopnia nasilenia objawów HAE †	0,10 (0,19)/ 0,02 (0;0,9)	0,44 (0,40)/ 0,36 (0;2,0)	-0,34 (-0,47;-0,21), p<0,001*	-0,38 (-0,49;-0,27), p<0,001*
Znormalizowana czasowo suma stopnia nasilenia objawów HAE i stosowania leczenia ratunkowego	0,17 (0,35)/ 0,04 (0;1,8)	0,73 (0,69)/ 0,59 (0;3,5)	-0,56 (-0,79;-0,33), p<0,001*	-0,64 (-0,80;-0,48), p<0,001*
Czas trwania napadów HAE (dni)	1,80 (1,08)/ 1,57 (1,0;5,8)	2,08 (1,21)/ 1,71 (1,0;7,0)	-0,28 (-0,76 0,20), p=0,255*	-0,06 (-0,41;0,29), p=0,733*
Średnia; Mediana (%)				
Procentowe zmniejszenie liczby napadów HAE vs PLC [N=38]	-	-	55; 89	84; 95
Zmniejszenie liczby zastosowań leczenia ratunkowego vs PLC [N=43]	-	-	70; 89	89; 100
n (%)				
Odpowiedź na leczenie – zmniejszenie liczby napadów HAE względem placebo [N=43]	o ≥50%	-	-	33* (76)
	o ≥70%			29* (67)
	o ≥90%			18* (43)

Różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów, model mieszan.

- brak danych.

* Obliczenia własne

† Objawy HAE oceniane w skali 1-3 (1-lagodny, 2-umiarkowany, 3-ciężki).

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; CI – przedział ufności; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; MD – różnica średnich zmian; n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba pacjentów; PLC – placebo; SC – podawany podskórnie; SD – odchylenie standardowe.

Tabela 143. Zestawienie wyników klinicznych otrzymanych dla C1-INH 40 IU SC oraz C1-INH 60 IU SC [ITT, 14 tygodni] (Longhurst 2017, Li 2019) c.d.

Oceniana wartość	C1-INH 40 IU SC (N=45)	PLC 60 IU (N=45)	C1-INH 60 IU SC (N=45)	PLC 40 IU (N=45)
nE (%E)				
Doraźne leczenie napadów HAE	Napady HAE ogółem	145 (-)	503 (-)	71 (-)
	Napady HAE leczone doraźnie	99 (68)	421 (84)	35 (49)
	1 lek	Ogółem	92 (93)	375 (89)
		C1-INH IV (Berinert)	83 (90)	338 (90)
		C1-INH IV (inny niż Berinert)	0	1 (1)
		Ikatybant (Firazyr)	8 (9)	58 (16)
		Inne	1 (1)	11 (3)
	Ogółem	7 (7)	33 (8)	0

Oceniana wartość			C1-INH 40 IU SC (N=45)	PLC 60 IU (N=45)	C1-INH 60 IU SC (N=45)	PLC 40 IU (N=45)
			nE (%E)			
	2 leki	C1-INH IV (Berinert)	7 (100)	14 (42)	0	6 (22)
		C1-INH IV (inny niż Berinert)	0	0	0	0
		Ikatybant (Firazyr)	0	10 (30)	0	17 (63)
		Inne	0	1 (3)	0	0
	≥ 3 leki	Ogółem	0	13 (3)	0	16 (4)
		C1-INH IV (Berinert)	0	5 (39)	0	2 (15)
		C1-INH IV (inny niż Berinert)	0	0	0	1 (8)
		Ikatybant (Firazyr)	0	4 (31)	0	7 (54)
		Inne	0	0	0	0
				n (%)		
Liczba pacjentów bez napadów HAE			17* (38)	4* (9)	18* (40)	0
Liczba pacjentów z napadami HAE wg stopnia nasilenia	Napady HAE ogółem		28* (62)	41* (91)	27* (60)	45* (100)
	Nieznane		2* (4)	1* (2)	2* (4)	3* (7)
	Łagodne		5* (11)	1* (2)	8* (18)	1* (2)
	Umiarkowane		12* (27)	6* (13)	13* (29)	10* (22)
	Ciężkie		9* (20)	33* (73)	4* (9)	31* (69)
Liczba pacjentów wykazująca wczesną odpowieź na leczenie †	Pacjenci z napadami HAE		12 (28)	39 (89)	10 (23)	34 (81)
	Napady ogółem		27 (-)	78 (-)	14 (-)	70 (-)
	Napady łagodne		9 (33)	16 (21)	9 (64)	22 (31)
	Napady umiarkowane		10 (37)	39 (50)	5 (36)	31 (44)
	Napady ciężkie		8 (30)	23 (29)	0	17 (24)
Zmniejszenie liczby napadów HAE do <1 w okresie 4 tygodni ‡			24 (53)	-	32 (71)	-

- brak danych.

* Obliczenia własne

† ITT, czas oceny 2 tygodnie

‡ W analizie uwzględniono pacjentów z przynajmniej 1 napadem HAE/4 tygodnie podczas przyjmowania placebo.

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; IV – podawany dożylnie; n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba pacjentów; nE – liczba zdarzeń (napadów); PLC – placebo; SC – podawany podskórnie.

W 14-tygodniowym okresie obserwacji, wyniki wszystkich ocenianych punktów końcowych wypadają korzystniej w grupie pacjentów leczonych podskórnym C1-INH 40 IU niż w grupie otrzymującej placebo (Tabela 142, Tabela 143). Wśród pacjentów otrzymujących lek, statystycznie istotnemu zmniejszeniu uległy znormalizowane czasowo miesięczne liczby napadów HAE oraz liczby zastosowań leczenia ratunkowego. W ramieniu otrzymującym C1-

INH 40 SC, ilość napadów wymagających leczenia doraźnego była mniejsza niż w ramieniu otrzymującym placebo, mniejsza była też ilość stosowanych leków.

Ocena jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL), przeprowadzona w populacji ITT, wskazuje na poprawę jakości życia u pacjentów leczonych podskórnym C1-INH 40 IU względem placebo w niektórych kwestionariuszach i domenach (Tabela 144).

Tabela 144. Zmiana względem wartości wyjściowych dla kwestionariuszy EQ-5D, HADS, WPAI, TSQM [ITT, 14 tygodni] (Lumry 2018)

Kwestionariusz	Domena	Screening	Wartości finalne (tydzień 14)		C1-INH 40 IU SC vs PLC 60 IU SC	
		Ogółem	C1-INH 40 IU SC (N=45)	PLC 60 IU SC (N=45)		
		Średnia (SD)/ Mediana	Średnia (SD)/ Mediana	Średnia (SD)/ Mediana	Różnica średnich (95%CI), p-value	Różnica median (95%CI), p-value
EQ-5D	HSV (N=31)	0,89 (0,19)/ 1,00	0,91 (0,17)/ 1,00	0,87 (0,19)/ 1,00	0,04 (-0,02;0,10) p≥0,05	0,00 (0,00;0,07) p≥0,05
	VAS (N=31)	82,23 (17,13)/ 87,00	86,46 (16,66)/ 92,00	76,86 (18,04)/ 79,00	7,29 (2,29;12,29) p<0,05	4,00 (0,00;10,00) p≥0,05
HADS	Niepokój (N=31)	6,20 (3,93)/ 6,00	5,37 (3,73)/ 5,00	6,22 (3,86)/ 5,50	-0,97 (-2,16;0,23) p≥0,05	-1,00 (-1,00;0,00) p≥0,05
	Depresja (N=31)	2,76 (2,84)/ 2,00	2,63 (2,75)/ 1,00	3,75 (3,54)/ 2,00	-0,55 (-1,29;0,19) p≥0,05	0,00 (-1,00;0,00) p≥0,05
WPAI	Absenteizm (N=16)	6,64 (16,35)/ 0,00	0,49 (2,18)/ 0,00	3,48 (9,67)/ 0,00	-3,09 (-7,80;1,62) p≥0,05	0,00 (0,00;0,00) p≥0,05
	Prezenteizm (N=16)	24,80 (29,36)/ 15,00	3,50 (8,13)/ 0,00	21,76 (28,34)/ 10,00	-17,50 (-32,00;-3,00) p<0,05	0,00 (-30,00;0,00) p≥0,05
	Utrata wydajności pracy (N=16)	26,63 (31,82)/ 17,14	3,84 (9,35)/ 0,00	23,24 (29,76)/ 10,00	-18,64 (-33,34;-3,94) p<0,05	0,00 (-30,00;0,00) p≥0,05
	Pogorszenie aktywności (N=31)	34,13 (31,13)/ 30,00	12,86 (20,23)/ 0,00	30,56 (29,85)/ 30,00	-16,45 (-26,23;-6,68) p<0,05	0,00 (-30,00;0,00) p≥0,05
TSQM	Efektywność (N=31)	72,08 (22,81)/ 77,78	86,83 (20,13)/ 94,44	45,22 (34,48)/ 47,22	43,19 (25,56;60,82) p<0,05	38,89 (16,67;83,33) p<0,05
	Działania niepożądane (N=1)	73,21 (20,86)/ 78,13	85,42 (21,16)/ 96,88	72,92 (18,04)/ 62,50	6,25 (-) p≥0,05	6,25 (-) p≥0,05
	Dogodność (N=31)	63,67 (21,71)/ 63,89	77,46 (16,61)/ 77,78	75,77 (14,62)/ 72,22	0,72 (-4,80;6,23) p≥0,05	0,00 (-5,56;11,11) p≥0,05
	Satysfakcja ogólna (N=31)	75,99 (21,94)/ 77,78	88,97 (16,37)/ 100,00	46,91 (36,82)/ 50,00	43,73 (28,94;58,51) p<0,05	36,11 (8,33;69,44) p<0,05

W nawiasach podano liczbę analizowanych pacjentów dla każdego kwestionariusza dla różnicy średnich/median.

Analizowana liczba pacjentów dla wartości wyjściowych: EQ-5D, HADS, WPAI pogorszenie aktywności N=80; TSQM działania niepożądane N=14; WPAI N=50; TSQM N=76. Wartości finalne PLC 60 IU: EQ-5D, HADS, WPAI pogorszenie aktywności, TSQM efektywność, dogodność satysfakcja N=36; TSQM działania niepożądane N=3; WPAI N=17. C1-INH 60 IU: EQ-5D, HADS, WPAI pogorszenie aktywności, TSQM efektywność, dogodność satysfakcja N=34; TSQM działania niepożądane N=5; WPAI N=20. PLC 40 IU: EQ-5D, HADS, WPAI pogorszenie aktywności, TSQM efektywność, dogodność satysfakcja N=28; TSQM działania niepożądane N=4; WPAI N=16.

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; CI – przedział ufności; EQ-5D - *European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire*; HADS - *Hospital anxiety and Depression Scale*; HSV – użyteczność stanu zdrowia; ITT - analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; MCID - minimalna różnica istotna klinicznie; N - liczba pacjentów; PLC – placebo; SC – podawany podskórnym; SD – odchylenie standardowe; TSQM – *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*; WPAI – *Work Productivity and Activity Impairment*; VAS – wizualna skala analogowa

Różnice średnich i różnice median wyników jakości życia dla poszczególnych kwestionariuszy w obydwu dawkach C1-INH względem odpowiedniego placebo, zestawiono w Tabeli 145 w celu ich łatwiejszego porównania.

Tabela 145. Zestawienie różnic średnich i różnic median dla kwestionariuszy EQ-5D, HADS, WPAI, TSQM [ITT, 14 tygodni] (Lumry 2018)

Kwestionariusz	Domena	C1-INH 40 IU SC vs PLC 60 IU SC	C1-INH 60 IU SC vs PLC 40 IU SC	C1-INH 40 IU SC vs PLC 60 IU SC	C1-INH 60 IU SC vs PLC 40 IU SC
		Różnica średnich (95%CI), p-value		Różnica median (95%CI), p-value	
EQ-5D	HSV	0,04 (-0,02;0,10) p≥0,05	0,04 (-0,04;0,11) p≥0,05	0,00 (0,00;0,07) p≥0,05	0,00 (0,00;0,15) p≥0,05
	VAS	<u>7,29</u> (2,29;12,29) p<0,05	<u>9,96</u> (1,99;17,94) p<0,05	4,00 (0,00;10,00) p≥0,05	6,00 (0,00;21,00) p≥0,05
HADS	Niepokój	-0,97 (-2,16;0,23) p≥0,05	-0,56 (-1,46;0,35) p≥0,05	-1,00 (-1,00;0,00) p≥0,05	-1,00 (-1,00;0,00) p≥0,05
	Depresja	-0,55 (-1,29;0,19) p≥0,05	<u>-1,15</u> (-2,05;-0,25) p<0,05	0,00 (-1,00;0,00) p≥0,05	-1,00 (-1,00;0,00) p≥0,05
WPAI	Absenteizm	-3,09 (-7,80;1,62) p≥0,05	-4,41 (-23,74;14,91) p≥0,05	0,00 (0,00;0,00) p≥0,05	0,00 (-15,09;0,00) p≥0,05
	Prezenteizm	<u>-17,50</u> (-32,00;-3,00) p<0,05	<u>-13,85</u> (-27,03;-0,67) p<0,05	0,00 (-30,00;0,00) p≥0,05	0,00 (-40,00;0,00) p≥0,05
	Utrata wydajności pracy	<u>-18,64</u> (-33,34;-3,94) p<0,05	<u>-21,61</u> (-40,21;-3,00) p<0,05	0,00 (-30,00;0,00) p≥0,05	-10,00 (-50,00;0,00) p≥0,05
	Pogorszenie aktywności	<u>-16,45</u> (-26,23;-6,68) p<0,05	<u>-23,70</u> (-37,15;-10,26) p<0,05	0,00 (-30,00;0,00) p≥0,05	-30,00 (-40,00;0,00) p≥0,05
TSQM	Efektywność	<u>43,19</u> (25,56;60,82) p<0,05	<u>30,04</u> (12,51;47,57) p<0,05	<u>38,89</u> (16,67;83,33) p<0,05	<u>27,78</u> (5,56;66,67) p<0,05
	Działania niepożądane	6,25 (-) p≥0,05	-50,00 (-) p≥0,05	6,25 (-) p≥0,05	-50,00 (-) p≥0,05
	Dogodność	0,72 (-4,80;6,23) p≥0,05	7,61 (-0,29;15,52) p≥0,05	0,00 (-5,56;11,11) p≥0,05	5,56 (0,00;11,11) p≥0,05
	Satysfakcja ogólna	<u>43,73</u> (28,94;58,51) p<0,05	<u>31,58</u> (17,83;45,34) p<0,05	<u>36,11</u> (8,33;69,44) p<0,05	<u>22,22</u> (8,33;50,00) p<0,05

W nawiasach podano liczbę analizowanych pacjentów dla każdego kwestionariusza dla różnicy średnich/median.

Analizowana liczba pacjentów dla wartości wyjściowych: EQ-5D, HADS, WPAI pogorszenie aktywności N=80; TSQM działania niepożądane N=14; WPAI N=50; TSQM N=76. Wartości finalne PLC 60 IU: EQ-5D, HADS, WPAI pogorszenie aktywności, TSQM efektywność, dogodność satysfakcja N=36; TSQM działania niepożądane N=3; WPAI N=17. C1-INH 60 IU: EQ-5D, HADS, WPAI pogorszenie aktywności, TSQM efektywność, dogodność satysfakcja N=34; TSQM działania niepożądane N=5; WPAI N=20. PLC 40 IU: EQ-5D, HADS, WPAI pogorszenie aktywności, TSQM efektywność, dogodność satysfakcja N=28; TSQM działania niepożądane N=4; WPAI N=16.

C1-INH – inhibitor C1-esterazy; CI – przedział ufności; EQ-5D - European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire; HADS - Hospital anxiety and Depression Scale; HSV – użyteczność stanu zdrowia; ITT - analiza zgodna z intencją leczenia; IU – jednostka międzynarodowa; MCID - minimalna różnica istotna klinicznie; N - liczba pacjentów; PLC – placebo; SC – podawany podskórnym; SD – odchylenie standardowe; TSQM – Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; WPAI – Work Productivity and Activity Impairment, VAS – wizualna skala analogowa

W badaniu COMPACT, leczenie za pomocą podskórnego C1-INH 40 IU charakteryzował profil bezpieczeństwa porównywalny do placebo (Tabela 146).

Tabela 146. Zdarzenia niepożądane [SAF, 16 tygodni] (Longhurst 2017)

Punkt końcowy		C1-INH 40 IU SC (N=43)	C1-INH 60 IU SC (N=43)	Total C1-INH (N=86)	Total PLC (N=86)
		n (%)			
AEs	Ogółem	29 (67)	30 (70)	59 (67)	57 (66)
	Ciężkie	1 (2)	0	1 (1)	2 (2)
	Przerwanie leczenia	0	2 (5)	2 (2)	1 (1)
TRAEs ‡	Ogółem	14 (33)	15 (35)	29 (34)	22 (26)
	Ciężkie	0	0	0	1 (1)

Punkt końcowy	C1-INH 40 IU SC (N=43)	C1-INH 60 IU SC (N=43)	Total C1-INH (N=86)	Total PLC (N=86)
	n (%)			
SAEs ogółem*	1 (2) †	0	1 (1)	2 (2)
Zgony*	0	0	0	0

W analizie uwzględniono wyłącznie AEs które miały swój początek podczas 24 godzin po podaniu leku i były obserwowane do momentu ustąpienia % - odsetek pacjentów ze zdarzeniem

* Dane z rejestru badań klinicznych CT.gov

† Urosepsis

‡ Zaklasyfikowane przez badacza jako C1INH-treatment related

AE – zdarzenie niepożądane; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; IU – jednostka międzynarodowa; n-liczba pacjentów ze zdarzeniem, N - liczba pacjentów; PLC – placebo; SAF – safety population; SC – podawany podskórnie; TRAE – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem.

15.11. Badanie HELP – dodatkowe dane z zakresu skuteczności

15.11.1. Skuteczność kliniczna lanadelumabu w okresie run-in w badaniu HELP

Liczba pacjentów z napadami HAE w okresie wprowadzającym obejmującymi poszczególne obszary ciała

W suplemencie publikacji *Banerji 2018* zebrano dane dotyczące liczby chorych doświadczających napadów HAE obejmujących poszczególne obszary ciała w okresie wprowadzającym (run-in) badania HELP (Tabela 147).

Tabela 147. Liczba pacjentów z napadami HAE obejmujące poszczególne obszary ciała w okresie wprowadzającym [ITT, 4 tygodnie] (Banerji 2018)

Badanie	Napady HAE	LANA 300 mg/2wk (N=27)		LANA 300 mg/4wk (N=29)		PLC (N=41)	
		n (%)	nE	n (%)	nE	n (%)	nE
HELP	Ogółem	27 (100)	78	29 (100)	77	41 (100)	127
	Napady o charakterze obrzęku jamy brzusznej	14 (51,9)	21	19 (65,5)	30	27 (65,9)	61
	Napady o charakterze obrzęku krtani	1 (3,7)	1	1 (3,4)	1	0 (0)	0
	Napady o charakterze obrzęku obwodowego	24 (88,9)	56	22 (75,9)	46	33 (80,5)	66

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; N – liczba pacjentów; n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; nE – liczba zdarzeń (napadów); PLC – placebo.

Średni czas trwania napadu HAE w okresie wprowadzającym

W suplemencie publikacji *Banerji 2018* przedstawiono dane o średnim czasie trwania napadów HAE w okresie wprowadzającym (Tabela 148).

Tabela 148. Średni czas trwania napadu HAE w okresie wprowadzającym [ITT, 4 tygodnie] (Banerji 2018)

Badanie	LANA 300 mg/2wk	LANA 300 mg/4wk	PLC
	Średnia (SD) [godzin]	Średnia (SD) [godzin]	Średnia (SD) [godzin]
HELP	5,6 (23,34)	28,0 (21,62)	31,2 (24,64)

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; PLC – placebo; SD – odchylenie standardowe.

Liczba pacjentów z napadami HAE wg czasu trwania w okresie wprowadzającym

Autorzy publikacji *Banerji 2018* przedstawili w suplemencie dane dotyczące odsetków chorych, którzy w okresie wprowadzającym doświadczyli napadów HAE skategoryzowanych z uwagi na czas ich trwania (Tabela 149).

Tabela 149. Liczba pacjentów wg czasu trwania napadu HAE w okresie wprowadzającym [ITT, 4 tygodnie] (*Banerji 2018*)

Badanie	Czas trwania napadu	LANA 300 mg/2wk (N=27)	LANA 300 mg/4wk (N=29)	PLC (N=41)
		n (%)	n (%)	n (%)
HELP	< 12 godzin	2 (7,4)	8 (27,6)	9 (22,0)
	12-24 godziny	9 (33,3)	7 (24,1)	11 (26,8)
	>24 do 48 godzin	10 (37,0)	10 (34,5)	13 (31,7)
	>48 godzin	6 (22,2)	4 (13,8)	8 (19,5)

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; N – liczba pacjentów; n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; PLC – placebo.

Średnia częstość napadów HAE w okresie wprowadzającym

W abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Johnston 2018* przedstawiono dane dla okresu wprowadzającego dotyczące częstości napadów HAE wśród pacjentów, z wyróżnieniem podgrup leczonych lub nie wcześniej za pomocą rutynowego leczenia zapobiegawczego C1-INH (Tabela 150).

Tabela 150. Częstość napadów HAE w okresie wprowadzającym [ITT, 4 tygodnie] (*Johnston 2018*)

Badanie	Okres	LANA 300 mg/2wk (N=15)	LANA 300 mg/4wk (N=20)	PLC (N=40)
		Częstość napadów	Częstość napadów	Częstość napadów
HELP	3 miesiące przed screeningiem	2,6	2,7	4,0
	Okres wprowadzający	4,6	3,7	4,6

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; N – liczba pacjentów; PLC – placebo.

Średnia częstość napadów HAE w okresie wprowadzającym – analiza w podgrupie ≥ 12 do 18 lat

W abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Busse 2019* zamieszczono dane dotyczące częstości napadów u dzieci i młodzieży w wieku od ≥ 12 do < 18 lat, w okresie wprowadzającym (Tabela 151).

Tabela 151. Średnia częstość napadów HAE w okresie wprowadzającym [ITT, 4 tygodnie] (*Busse 2019*) – analiza w podgrupach (liczba napadów w okresie wprowadzającym pacjenci ≥ 12 do < 18 lat)

Badanie	LANA 300 mg/2wk (N=27)		LANA 300 mg/4wk (N=29)		PLC (N=41)	
	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)
HELP	2	1,948 (1,341)	3	0,989 (0,020)	4	1,825 (1,460)

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; N – liczba pacjentów; n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; PLC – placebo; SD – odchylenie standardowe.

Leczenie ratunkowe stosowane w czasie napadu HAE w okresie wprowadzającym

W suplemencie publikacji *Banerji 2018* zamieszczono informacje na temat leczenia ratunkowego stosowanego w czasie napadu HAE w okresie wprowadzającym (Tabela 152).

Tabela 152. Leczenie ratunkowe stosowane w czasie napadu HAE w okresie wprowadzającym [ITT, 4 tygodnie] (*Banerji 2018*)

Badanie	Rodzaj leczenia ratunkowego	LANA 300 mg/2wk (N=27)		LANA 300 mg/4wk (N=29)		PLC (N=41)	
		n (%)	nE	n (%)	nE	n (%)	nE
HELP	Jakikolwiek rodzaj leczenia ratunkowego	23 (85,2)	67	27 (93,1)	69	37 (90,2)	111
	Ekalantyd	1 (3,7)	3	6 (20,7)	8	2 (4,9)	2
	Ikatybant	13 (48,1)	32	13 (44,8)	41	22 (53,7)	38
	C1-INH osoczopochodny/nanofiltrowany	12 (44,4)	34	14 (48,3)	28	22 (53,7)	77
	C1-INH nanofiltrowany	6 (22,2)	12	5 (17,2)	9	6 (14,6)	24
	C1-INH osoczopochodny	6 (22,2)	22	9 (31,0)	19	16 (39,0)	53
	C1-INH rekombinowany	1 (3,7)	2	1 (3,4)	1	0 (0)	0
	Osocze świeżo mrożone	0 (0)	0	0 (0)	0	1 (2,4)	1

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; N – liczba pacjentów; n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; nE – liczba zdarzeń (napadów); PLC – placebo.

Leczenie wspomagające stosowane w czasie napadu HAE w okresie wprowadzającym

Autorzy publikacji *Banerji 2018* w suplemencie zamieścili również informacje na temat leczenia wspomagającego stosowanego w czasie napadu HAE w okresie wprowadzającym (Tabela 153).

Tabela 153. Leczenie wspomagające stosowane w czasie napadu HAE w okresie wprowadzającym [ITT, 4 tygodnie] (*Banerji 2018*)

Badanie	Rodzaj leczenia wspomagającego	LANA 300 mg/2wk (N=27)		LANA 300 mg/4wk (N=29)		PLC (N=41)	
		n (%)	nE	n (%)	nE	n (%)	nE
HELP	Jakikolwiek rodzaj leczenia wspomagającego	4 (14,8)	7	2 (6,9)	2	5 (12,2)	6
	Dożylna podaż płynów	0 (0)	0	1 (3,4)	1	0 (0)	0
	Leczenie bólu	2 (7,4)	5	2 (6,9)	2	3 (7,3)	4
	Podanie leków przeciwwymiotnych	0 (0)	0	1 (3,4)	1	1 (2,4)	2
	Inne	2 (7,4)	2	0 (0)	0	3 (7,3)	3

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; N – liczba pacjentów; n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; nE – liczba zdarzeń (napadów); PLC – placebo.

15.11.2. Liczba napadów HAE/miesiąc – analizy dodatkowe

Analiza skorygowana względem regionu geograficznego

W badaniu HELP przeprowadzono również analizę częstości napadów HAE dopasowaną ze względu na region geograficzny, z którego pochodzili pacjenci tj. jako kowariatę kategoriową w modelu regresji Poissona uwzględniono region Stany Zjednoczone vs inny (Tabela 154).

Tabela 154. Liczba napadów HAE/miesiąc [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018) – analiza z uwzględnieniem regionu geograficznego

Badanie	LANA 300 mg/2wk (N=27)	LANA 300 mg/4wk (N=29)	PLC (N=41)	LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
	Średnia (95%CI)	Średnia (95%CI)	Średnia (95%CI)	MD (95%CI), p-value	MD (95%CI), p-value
HELP	0,26 (0,15;0,47)	0,55 (0,37;0,81)	1,99 (1,65;2,39)	-1,72 (-2,11;-1,33), p<0,001	-1,44 (-1,85;-1,03), p<0,001

Średnia (95%CI) – miesiąc definiowany jako 4 tygodnie. Analiza za pomocą modelu regresji Poissona, z uwzględnieniem rozproszenia, leczenie oraz znormalizowana wyjściowa częstość napadów HAE jako efekt stały. Zmienna przesunięcia (offset) obejmowała logarytm okresu obserwacji dla każdego pacjenta. Wartość p oszacowana za pomocą testu Walda, dla porównania z PLC.

MD (95%CI) – wartości oszacowane na podstawie nieliniowej funkcji parametrów modelu; Wartość p oszacowana za pomocą testu Walda, dla porównania z PLC.

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; MD – różnica średnich zmian; N – liczba pacjentów; PLC – placebo.

Analiza TPA

Autorzy publikacji *Banerji 2018* przedstawili również wyniki analizy eksploracyjnej (TPA, z ang. *Tipping Point Analysis*), w której oceniano wpływ brakujących danych na wyniki analizy pierwotnej dla pierwszorzędnego punktu końcowego badania HELP (Tabela 155). Jako brakujące dane traktowano dane pochodzące od pacjentów, którzy ukończyli badanie przedwcześnie, przed zakończeniem pełnego okresu leczenia (w dniach 0-182). W analizie pierwotnej uwzględniono dane pochodzące od wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przypisanego leczenia. W modelu dla analizy pierwotnej zakładano, że zdarzenia (napady HAE) obserwowane są z tą samą częstością w okresie leczenia w badaniu, jak również w okresie po zakończeniu udziału w badaniu (przypadającym na okres pozostały do zakończenia zakładanego okresu leczenia w badaniu tj. do 182 dnia).

Tabela 155. Liczba napadów HAE/miesiąc [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018) – analiza TPA

Badanie	LANA 300 mg/2wk (N=27)	LANA 300 mg/4wk (N=29)	PLC (N=41)	LANA 300 mg/2wk vs PLC	LANA 300 mg/4wk vs PLC
	Średnia (95%CI)	Średnia (95%CI)	Średnia (95%CI)	RR (95%CI), p-value	RR (95%CI), p-value
HELP	BD	BD	BD	0,317 (0,121; 0,831), p=0,020	0,495 (0,277;0,886), p=0,018

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; MD – różnica średnich zmian; N – liczba pacjentów; PLC – placebo; RR – ryzyko względne; TPA – *Tipping Point Analysis*.

15.12. Porównanie pośrednie C1-INH SC 60 IU vs LANA – dane literaturowe

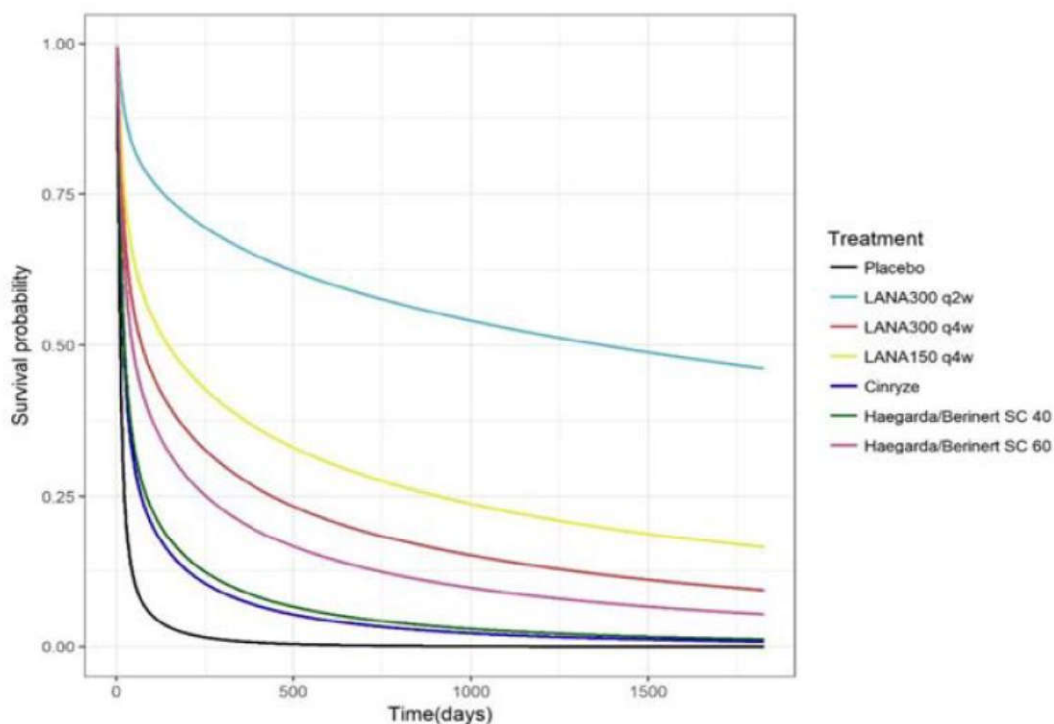
15.12.1. Raport EMA 2018

Tabela 156. Porównanie pośrednie (model efektów stałych), iloraz hazardów (HR) dla punktu końcowego czas do pierwszego napadu HAE po dniu 0 [52]

Porównanie	HR (95%CI)
LANA 300 mg/2wk vs PLC	0,27 (0,13; 0,55)
LANA 300 mg/4wk vs PLC	0,39 (0,21;0,74)
C1-INH 60 IU SC vs PLC	0,33 (0,18;0,57)
LANA 300 mg/2wk vs LANA 300 mg/4wk	0,69 (0,30;1,58)
LANA 300 mg/2wk vs C1-INH 60 IU SC	0,82 (0,33;2,05)

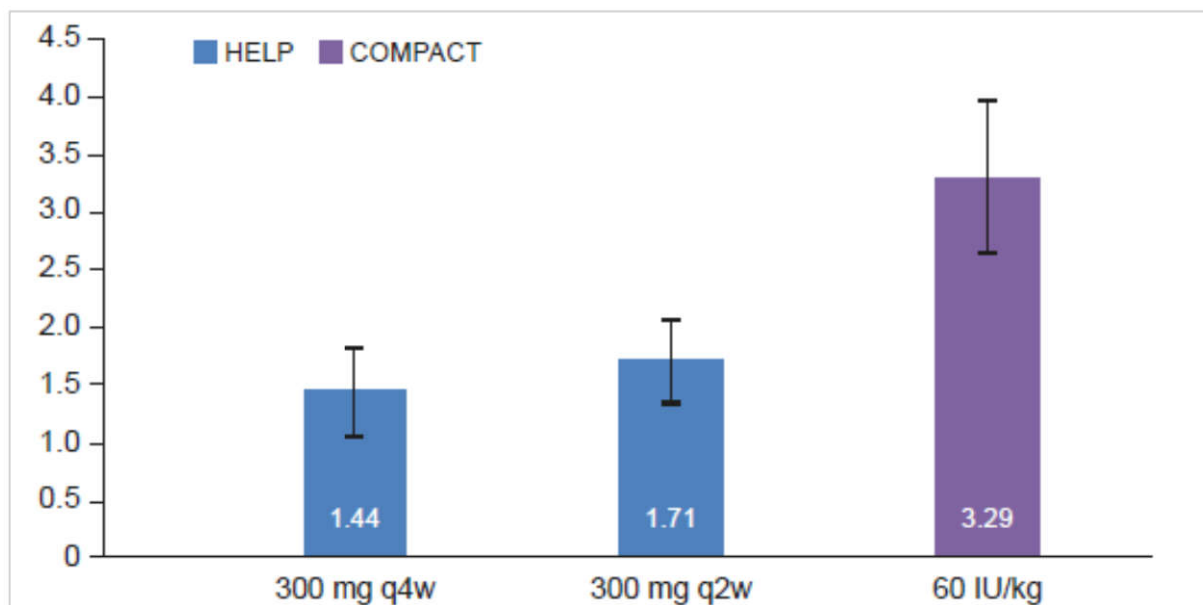
2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; CI – przedział ufności; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; HR – iloraz hazardów; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia; LANA – lanadelumab; PLC – placebo; SC – podawany podskórnie; TPA – *Tipping Point Analysis*.

Rysunek 8. Krzywe przeżycia – czas do pierwszego ataku po dniu 70. [52]



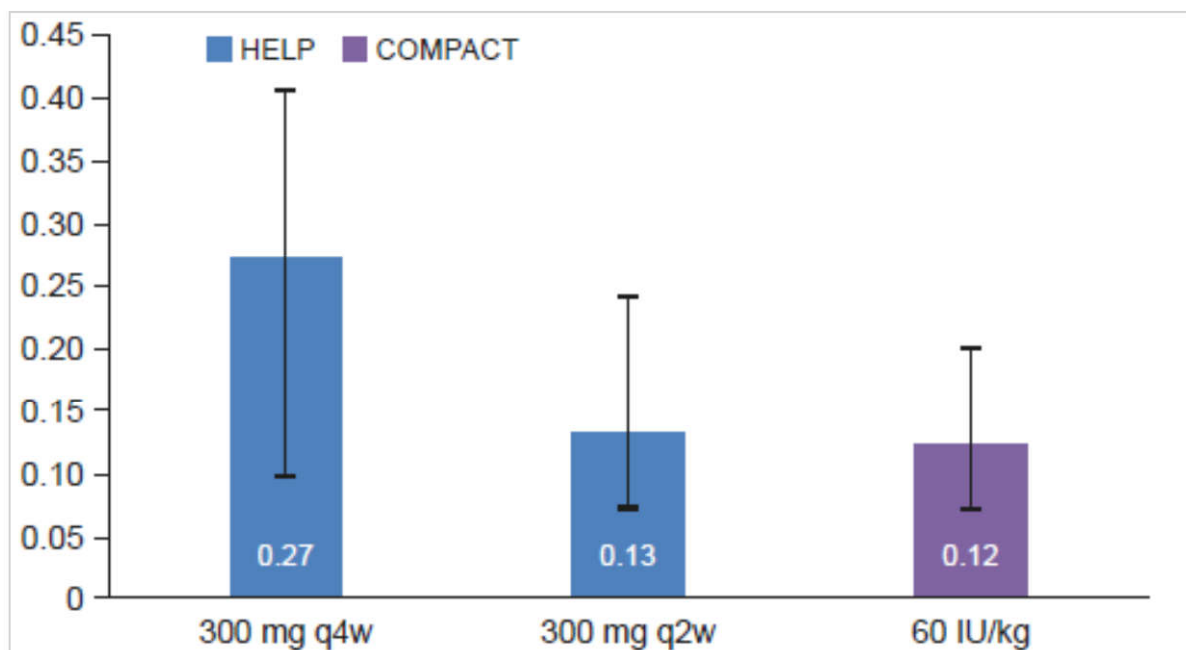
15.12.2. Fridman 2020

Rysunek 9. Bezwzględne zmniejszenie częstości napadów HAE/miesiąc względem placebo [54]



Średnie (95%CI) dla badań COMPACT i HELP obliczono metodą najmniejszych kwadratów (LS) z zastosowaniem modelu regresji Poissona.

Rysunek 10. Względne zmniejszenie częstości napadów HAE/miesiąc względem placebo [54]



Współczynnik częstości (*incidence rate ratio*) dla badań COMPACT i HELP obliczono z zastosowaniem modelu regresji Poissona.

16. Bibliografia

16.1. Metodyka

1. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), AOTMiT 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74).
4. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.1, 2020. <https://training.cochrane.org/handbook/current> (dostęp 03.01.2022)
5. Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Berinert.
6. Charakterystyka produktu leczniczego Berinert 2000, Berinert 3000 <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/> (dostęp 03.01.2022)
7. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358: j4008.
8. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):1-6.
9. Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Botella J., Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? *Psychol Methods*. 2006 Jun; 11(2):193-206
10. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21:1539–58.
11. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 Oct 18;343:d5928

16.2. Badania wtórne włączone do analizy klinicznej

13. Nicola S, Rolla G, Brussino L. Breakthroughs in hereditary angioedema management: a systematic review of approved drugs and those under research. *Drugs Context*. 2019 Oct 2;8:212605.
14. Rosi-Schumacher M, Shah SJ, Craig T, Goyal N. Clinical manifestations of hereditary angioedema and a systematic review of treatment options. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2021;6(3):394-403.
15. Burnham K, Reinert JP. Thromboembolic Risk of C1 Esterase Inhibitors: A Systematic Review on Current Evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020 Jul;13(7):779-786.

16.3. Badania pierwotne włączone do analizy klinicznej

16. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, Li HH, Reshef A, Bonner J, et al.. COMPACT Investigators. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1-INHibitor. *N Engl J Med*. 2017 Mar 23;376(12):1131-1140.
17. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneously Administered C1-esterase Inhibitor in the Prevention of Hereditary Angioedema, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01912456> (dostęp 03.01.2022)
18. Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Cicardi M, Bork K, Grattan C, Katelaris C, Sussman G, Keith PK, et al. . COMPACT Investigators. Long-Term Outcomes with Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy for Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Jul-Aug;7(6):1793-1802.e2.
19. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Long-term Clinical Safety and Efficacy of Subcutaneously Administered C1-esterase Inhibitor in the Prevention of Hereditary Angioedema, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02316353> (03.01.2022)
20. EUdra.CT. A double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study to evaluate the clinical efficacy and safety of subcutaneous administration of human plasma-derived C1-esterase inhibitor in the prophylactic treatment of hereditary angioedema <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000916-10/results> (dostęp 03.01.2022)
21. EUdra.CT. An open-label, randomized study to evaluate the long-term clinical safety and efficacy of subcutaneous administration of human plasma-derived C1-esterase inhibitor in the prophylactic treatment of hereditary angioedema. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001054-42/results> (dostęp 03.01.2022)
22. Protokół badania NCT02316353. https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/53/NCT02316353/Prot_000.pdf (dostęp 03.01.2022)
23. Lumry WR, Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Baker J, Li HH, Bernstein JA, Anderson J, Riedl MA et al. Health-Related Quality of Life with Subcutaneous C1-Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Sep-Oct;6(5):1733-1741.e3.
24. Lumry WR, Zuraw B, Cicardi M, Craig T, Anderson J, Banerji A, Bernstein JA, Caballero T, Farkas H, Gower RG, Keith PK, Levy DS, Li HH, Magerl M, Manning M, Riedl MA, Lawo JP, Prusty S, Machnig T, Longhurst H; on behalf of the COMPACT Investigators. Long-term health-related quality of life in patients treated with subcutaneous C1-inhibitor replacement therapy for the prevention of hereditary angioedema attacks: findings from the COMPACT open-label extension study. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Feb 15;16(1):86. doi: 10.1186/s13023-020-01658-4.
25. Li HH, Mycroft S, Christiansen S, Wood DN, Feuersenger H, Pawaskar D, Jacobs I. Subcutaneous C1-esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks: Safety findings from the COMPACT trial. *Allergy Asthma Proc*. 2018 Sep 14;39(5):365-370.
26. Li HH, Zuraw B, Longhurst HJ, Cicardi M, Bork K, Baker J, Lumry W, Bernstein J, Manning M, Levy D, Riedl MA, Feuersenger H, Prusty S, Pragst I, Machnig T, Craig T; COMPACT Investigators. Subcutaneous C1-INHibitor for prevention of attacks of hereditary angioedema: additional outcomes and subgroup analysis of a placebo-controlled randomized study. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019 Aug 28;15:49.
27. Lumry W, Bernstein J, Cicardi M, Zuraw B, Craig T, Caballero T, Farkas H, Anderson J, Jacobs J, Riedl M, Manning M, Banerji A, Gower R. P153 Subcutaneous C1-INHibitor prophylaxis substantially reduces the need for rescue medications in the compact study. *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology*. VOLUME 119, ISSUE 5, SUPPLEMENT , S39, NOVEMBER 01, 2017

28. M. Tarzi; M. Cicardi; B. Zuraw; T. Craig; H. Longhurst; T. Caballero; H. Farkas; I. Pragst; J. Lawo; T. Machnig. Prevention of Hereditary Angioedema (HAE) attacks with subcutaneous C1-INH (SC) preparation of CSL830 in the COMPACT study: Effects on severity and attack location. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2017;72; suppl 103: 597.
29. Levy D, Chiao J, Feursenger H, Craig T, Longhurst H, Cicardi M, Zuraw B, Jacobs I. Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema (HAE) with Subcutaneous C1-Esterase Inhibitor (C1-INH [SC]) by Anatomical Location: Results From the Phase III COMPACT Study (NCT01912456). *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2018. 141;2: suppl AB45.
30. Levy DS, Chiao J, Dang J, Hood C, Supina D, Feursenger H. Patterns of on-demand medication use in patients with hereditary angioedema treated long-term with prophylactic subcutaneous C1-inhibitor. *J Drug Assess*. 2019;8(Suppl 1):42.
31. Craig T, Zuraw B, Cicardi M, Longhurst H, Fuersenger H, Prusty S, Jacobs I. P160 LONG-TERM PROPHYLAXIS WITH SUBCUTANEOUS C1-INHIBITOR IN US PATIENTS WITH HEREDITARY ANGIOEDEMA AND VERY FREQUENT ATTACKS. *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology*. VOLUME 123, ISSUE 5, SUPPLEMENT, S31, NOVEMBER 01, 2019
32. B. Zuraw; T. Craig; M. Cicardi; H. Longhurst; H. Feursenger; S. Prusty; C. Katelaris. Long-term efficacy of subcutaneous c1-inhibitor in patients with hereditary angioedema and very high attack burden. *Internal Medicine Journal*, 2019: 49; suppl 27-28
33. MA Riedl, J Jacobs, HH Li, DS Levy, J Chiao, H Feursenger, T MacHnig, I Pragst. Efficacy of prophylaxis with subcutaneous C1-esterase inhibitor (C1-INH) in female patients with hereditary angioedema: subgroup analysis from the COMPACT study. *Allergy*, 2018, 73, 614
34. Levy D, Caballero T, Hussain I, Reshef A, Anderson J, Baker J, Schwartz LB, Cicardi M, Prusty S, Feursenger H, Pragst I, Manning ME. Long-Term Efficacy of Subcutaneous C1-INHibitor in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2020 Sep 1;33(3):136-141.
35. Bernstein JA, Schwartz L, Yang W, Baker J, Anderson J, Farkas H, Aygören-Pürsün E, Bygum A, Jacobs I, Feursenger H, Pragst I, Riedl MA. Long-term safety and efficacy of subcutaneous C1-inhibitor in older patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020 Sep;125(3):334-340.e1.
36. Protokół badania NCT01912456
https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1613627/suppl_file/nejmoa1613627_protocol.pdf (dostęp 05.01.2022)
37. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, Busse PJ, Anderson J, Magerl M, Martinez-Saguer I, Davis-Lorton M, Zanichelli A, Li HH, Craig T, Jacobs J, Johnston DT, Shapiro R, Yang WH, Lumry WR, Manning ME, Schwartz LB, Shennak M, Soteris D, Zaragoza-Urdaz RH, Gierer S, Smith AM, Tachdjian R, Wedner HJ, Hebert J, Rehman SM, Staubach P, Schranz J, Baptista J, Nothaft W, Maurer M; HELP Investigators. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Nov 27;320(20):2108-2121.
38. Riedl MA, Maurer M, Bernstein JA, Banerji A, Longhurst HJ, Li HH, Lu P, Hao J, Juethner S, Lumry WR; HELP Investigators. Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy*. 2020 Nov;75(11):2879-2887.
39. Lumry WR, Weller K, Magerl M, Banerji A, Longhurst HJ, Riedl MA, Lewis HB, Lu P, Devercelli G, Jain G, Maurer M; HELP Study Investigators. Impact of lanadelumab on health-related quality of life in patients with hereditary angioedema in the HELP study. *Allergy*. 2021 Apr;76(4):1188-1198.

40. Banerji A, Riedl M, Zuraw B, Lumry W, Lu P, Hao J, Maurer M, Li H. Lanadelumab 300 mg every 2 weeks effectively prevented hereditary angioedema attacks in HELP study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 12: S1-S17 (A152)
41. 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 Pre-vention of Hereditary Angioedema Attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2019; AB42
42. 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
43. Bernstein JA, Banerji A, Schranz J, Nurse C, Riedl M, Lu P. Lanadelumab reduces high morbidity attacks in patients with hereditary angioedema (HAE): results from the phase 3 HELP study. *Allergy* 2018; 73(S105): 134-335 (0524)
44. Cicardi M et. al. Lanadelumab Prophylaxis Reduces Breakthrough Hereditary Angi-oedema 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
45. 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
46. Johnston DT, Anderseon JT, Schranz J, Nurse C, Cicardi M. Efficacy of lanadelumab in patients switching from long-term prophylaxis with C1-inhibitor (C1-INH): results from the phase 3 HELP Study. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(2): AB47(150)
47. 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).
48. Zanichelli A, Hebert J, Soters D, Hao J, Lu P, Busse P. Efficacy of Lanadelumab in patients with HAE is independent of body mass index: Findings from the HELP study. *Allergy* 2018; 73(S105): 370-702(1429)
49. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety Study of DX-2930 to Prevent Acute Angioedema Attacks in Patients With Type I and Type II HAE <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02586805> (dostęp 05.01.2022)
50. EUdra.CT. HELP Study®: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate DX-2930 For Long-Term Prophylaxis Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE) <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003943-20/results> (dostęp 05.01.2022)
51. Levy DS, Farkas H, Riedl MA, Hsu FI, Brooks JP, Cicardi M, Feuersenger H, Pragst I, Reshef A. Long-term efficacy, and safety of subcutaneous C1-inhibitor in women with hereditary angioedema: subgroup analysis from an open-label extension of a phase 3 trial. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020 Feb 4;16:8.

16.4. Porównanie pośrednie

52. Orphan Maintenance Assessment Report 2018. Takhzyro (recombinant human IgG1 kappa light chain monoclonal antibody targeting plasma kallikrein) Treatment of hereditary angioedema EU/3/15/1551 (EMA/OD/075/15).
53. Institute for Clinical and Economic Review, 2018. Final Evidence Report – Lanadelumab and C1-INHs for Long-Term Prophylaxis of HAE.
54. Fridman M, Supina D, Lawo JP. PRO65 INDIRECT COMPARISON BETWEEN HUMAN C1-INHIBITOR (C1-INH) SUBCUTANEOUS TREATMENT AND LANADELUMAB FOR ROUTINE PREVENTION OF

HEREDITARY ANGIOEDEMA (HAE) ATTACKS. Value in Health Volume 23, Supplement 1, May 2020, Page S340

16.6. Dyskusja, ograniczenia

58. Bernstein JA, Li HH, Craig TJ, Manning ME, Lawo JP, Machnig T, Krishnarajah G, Fridman M. Indirect comparison of intravenous vs. subcutaneous C1-inhibitor placebo-controlled trials for routine prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019 Mar 7;15:13. doi: 10.1186/s13223-019-0328-3. PMID: 30899278; PMCID: PMC6407188.
59. Farkas H, Varga L, Moldovan D, Obtulowicz K, Shirov T, Machnig T, Feuersenger H, Edelman J, Williams-Herman D, Rojavin M. Assessment of inhibitory antibodies in patients with hereditary angioedema treated with plasma-derived C1-INHibitor. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016 Nov;117(5):508-513.
60. Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, Hurewitz D, Schneider LC, Levy RJ, Moy JN, Offenberger J, Jacobson KW, Yang WH, Eidelman F, Janss G, Packer FR, Rojavin MA, Machnig T, Keinecke HO, Wasserman RL. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks--final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy*. 2011 Dec;66(12):1604-11.
61. Norman GR, Sloan JA, Wyrrich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care*. 2003 May;41(5):582-92.
62. Prior N, Remor E, Pérez-Fernández E, Caminoa M, Gómez-Traseira C, Gayá F, Aabom A, Aberer W, Betschel S, Boccon-Gibod I, Bouillet L, Bygum A, Csuka D, Farkas H, Gomide M, Grumach A, Leibovich I, Malbran A, Moldovan D, Mihaly E, Obtulowicz K, Perpén C, Peveling-Oberhag A, Porebski G, Chavannes CR, Reshef A, Staubach P, Wiednig M, Caballero T. Psychometric Field Study of Hereditary Angioedema Quality of Life Questionnaire for Adults: HAE-QoL. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 May-Jun;4(3):464-473.
63. Dijkman B, Kooistra B, Bhandari M; Evidence-Based Surgery Working Group. How to work with a subgroup analysis. *Can J Surg*. 2009;52(6):515-522.
64. Kempf L, Goldsmith JC, Temple R. Challenges of developing and conducting clinical trials in rare disorders. *Am J Med Genet A*. 2018 Apr;176(4):773-783.
65. Busse P, Bygum A, Edelman J, Lumry W, Machnig T, Martinez-Saguer I, Rojavin M. Safety of C1-esterase inhibitor in acute and prophylactic therapy of hereditary angioedema: findings from the ongoing international Berinert patient registry. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015 Mar-Apr;3(2):213-9.
66. Riedl MA, Bygum A, Lumry W, Magerl M, Bernstein JA, Busse P, Craig T, Frank MM, Edelman J, Williams-Herman D, Feuersenger H, Rojavin M; Berinert Registry investigators. Safety and Usage of C1-Inhibitor in Hereditary Angioedema: Berinert Registry Data. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Sep-Oct;4(5):963-71.

67. Martinez-Saguer I, Cicardi M, Suffritti C, et al. Pharmacokinetics of plasma-derived C1-esterase inhibitor after subcutaneous versus intravenous administration in subjects with mild or moderate hereditary angioedema: the PASSION study. *Transfusion*. 2014;54(6):1552-1561.
68. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, Bowen T. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018 Aug;73(8):1575-1596.
69. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. Position Paper on Hereditary Angioedema (HAE). (dostęp 30.12.2021)https://www.allergy.org.au/images/docs/ASCIA_HP_Position_Paper_HAE_2022.pdf
70. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, Keith P, Lacuesta G. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019 Nov 25;15:72. doi: 10.1186/s13223-019-0376-8.
71. Bork, K., Aygören-Pürsün, E., Bas, M. et al. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo J Int* 28, 16–29 (2019).
72. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, Craig T, Davis-Lorton M, Frank MM, Li HH, Lumry WR, Zuraw BL. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jan;9(1):132-150.
73. Bouillet L, Lehmann A, Gompel A, Boccon-Gibod I, Launay D, Fain O; CREAK. Traitements des angioedèmes héréditaires: recommandations du centre de reference national des angioedèmes (consensus 2014 de Bordeaux). *Presse Med*. 2015;44(5):526-32.
74. 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 Jun;180(3):475-83.
75. Andarawewa S, Aygören Pürsün E. Subcutaneous C1-Inhibitor Concentrate for prophylaxis during pregnancy and lactation in a patient with C1-INH-HAE. *Clin Case Rep*. 2021;9:1273–1275. <https://doi.org/10.1002/ccr3.3743>
76. Staubach-Renz P. Subcutaneous C1-esterase inhibitor therapy throughout pregnancy and breastfeeding in a patient with hereditary angioedema: A case report. *Allergy*. Volume76, IssueS110. Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Hybrid Congress, 10-12 July 2021. November 2021. Pages 23-423

16.7. Publikacje wykluczone na etapie selekcji pełnych tekstów

Populacja

1. Belbézier A, Boccon-Gibod I, Bouillet L. Efficacy of lanadelumab in acquired angioedema with C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jun;9(6):2490-2491. doi: 10.1016/j.jaip.2021.01.040. Epub 2021 Feb 6. PMID: 33556593.

Interwencja

1. B. Zuraw; T. Craig; H. Longhurst; I. Martinez-Saguer; H. Li; J. Bernstein; P. Staubach-Renz; R. Levy; M. Maurer; S. Rehman; J. Edelman; R. Parasrampur; H. Feuersenger; M. Cicardi. Dose-ranging trial of a volume-reduced, subcutaneous formulation of a C1-INH concentrate (CSL830) for the prevention of acute attacks of hereditary angioedema. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2014;69;H283:52
2. D. S. Levy; T. Craig; H. Longhurst; M. Cicardi; J. Chiao; H. Feuersenger; I. Pragst; S. Prusty. Effects of long-term prophylaxis with subcutaneous C1-INH inhibitor in special patient populations: Findings from the COMPACT open-label extension trial. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2019;74;H283:10
3. T. J. Craig; R. J. Levy; R. L. Wasserman; A. K. Bewtra; D. Hurewitz; K. Obtulowicz; A. Reshef; B. Ritchie; D. Moldovan; T. Shirov; V. Grivcheva-Panovska; P. C. Kiessling; H.-O. Keinecke; J. A. Bernstein. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2009;124;H283:801-8
4. H. Li; H. Feuersenger; J. Chiao. Factors Associated with Reduced Response to Subcutaneous C1-Inhibitor in Patients with Hereditary Angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020;145;H283:AB108
5. W. Lumry; T. J. Craig; H. Farkas; H. Feuersenger. Health-related quality of life (HRQoL) and changes in work productivity measures with subcutaneous C1-Inhibitor [C1-INH(SC)] for the Prevention of Hereditary Angioedema (HAE) Attacks: Findings from the compact study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2017;139;H283:AB233
6. W. R. Lumry; D. P. Miller; K. Beusterien; E. Hautamaki; D. Fitts; J. Dayno. Health-related quality of life (HRQoL) in patients with hereditary angioedema (HAE) receiving nanofiltered C1-INH inhibitor (C1-INH-nf) for prophylaxis: Results of a randomised, placebo-controlled, cross-over study. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2014;69;H283:491
7. I. Martinez-Saguer; D. Soteres; A. Van Leerberghe; E. M. Herrera; G. Devercelli; M. Vardi; J. Christensen. Improved health-related quality of life in pediatric patients with hereditary angioedema (HAE): A phase 3 study of C1-INH inhibitor for attack prevention. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2018;73;H283:718
8. W. R. Lumry; H. H. Li; T. J. Craig; D. Fitts; M. E. Uknis; I. Kalfus; M. A. Riedl. Nanofiltered C1 esterase inhibitor for treatment of laryngeal attacks in patients with hereditary angioedema. *American Journal of Rhinology and Allergy* 2013;27;H283:517-521
9. M. Riedl; B. Zuraw; J. Baker; D. Hurewitz; M. White; A. Vegh; L. Bielory; W. Lumry; M. Davis-Lorton; R. Levy; A. Grant; P. Busse; A. Banerji; H. Li; G. Tillotson; I. Kalfus; C. Broom. Open-label use of nanofiltered C1 esterase inhibitor (human) for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011;66;H283:420-421
10. D. Levy; A. Banerji; M. Cicardi; H. Feuersenger; J. Chiao; I. Jacobs; I. Pragst. OUTCOMES FOLLOWING USE OF SUBCUTANEOUS C1-INHIBITOR DURING PREGNANCY IN PATIENTS WITH HEREDITARY ANGIOEDEMA. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2018;121;H283:S31

11. B. L. Zuraw; M. Cicardi; H. J. Longhurst; J. A. Bernstein; H. H. Li; M. Magerl; I. Martinez-Saguer; S. M. M. Rehman; P. Staubach; H. Feuersenger; R. Parasrampur; J. Sidhu; J. Edelman; T. Craig. Phase II study results of a replacement therapy for hereditary angioedema with subcutaneous C1-inhibitor concentrate. *Allergy* 2015;70;H283:1319-28
12. W. R. Lumry; D. P. Miller; K. Beusterien; E. Hautamaki; D. Fitts; J. Dayno. Quality of life in patients with hereditary angioedema receiving nanofiltered C1-INH for prophylaxis: Results of a randomized, placebo-controlled cross-over study. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2013;111;H283:A105
13. I. Kalfus; B. L. Zuraw. Safety and efficacy of prophylactic nanofiltered C1-inhibitor in hereditary angioedema. *American Journal of Medicine* 2012;125;H283:938
14. C. Rizk; S. McDiarmid; S. Santucci; J. Karsh; W. H. Yang. Self-administration of intravenous C1 esterase inhibitor (Berinert) in patients with Hereditary Angioedema decreases number of days spent in an emergency room. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2011;7;H283:
15. H. J. Longhurst; H. H. Li; M. A. Riedl; T. J. Craig; A. Reshef; H. Farkas; H. Feuersenger; I. Pragst; D. Wood; D. Watson. Subcutaneous C1-Esterase Inhibitor [C1-INH(SC)] to Prevent Hereditary Angioedema (HAE) Attacks: Subject and investigator assessments from the compact trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2017;139;H283:AB234
16. H. Farkas; D. Csuka; Z. Zotter; E. Szabo; Z. Kelemen; L. Varga; J. Fejes; G. Harmat. The efficacy and safety of human plasma-derived C1-inhibitor concentrate administered for the treatment of attacks in pediatric patients with hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *World Allergy Organization Journal* 2012;5;H283:S45-S46
17. J. Anderson; G. Krishnarajah; T. Craig; W. Lumry; D. Supina; H. Feuersenger; I. Pragst; T. Machnig; J. Bernstein. Use of rescue medication in hereditary angioedema attacks and its relation to attack severity. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2017;119;H283:S40

Komparator

1. H. Farkas; K. V. Kohalmi; N. Veszeli; Z. Zotter; K. Varnai; L. Varga. Risk of thromboembolism in patients with hereditary angioedema treated with plasma-derived C1-inhibitor. *Allergy and asthma proceedings* 2016;37;H283:164-70
2. T. J. Craig; J. W. Baker; W. R. Lumry; H. Farkas; H. Feuersenger; I. Jacobs. Switch from intravenous C1-Inhibitor C1-INH(IV) to Subcutaneous C1-Inhibitor [C1-INH(SC)] for routine prevention of hereditary angioedema (HAE) attacks: subgroup findings from the compact trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2017;139;H283:AB230
3. T. Craig; W. Lumry; M. Cicardi; B. Zuraw; J. A. Bernstein; J. Anderson; J. Jacobs; M. A. Riedl; M. E. Manning; A. Banerji; R. G. Gower; T. Caballero; H. Farkas; H. Feuersenger; T. Machnig; I. Jacobs; H. Longhurst. Treatment effect of switching from intravenous to subcutaneous C1-inhibitor for prevention of hereditary angioedema attacks: COMPACT subgroup findings. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2019;7;H283:2035-2038
4. G. Krishnarajah; I. Pragst; J. Lawo; J. Chiao. Use of on-demand treatment before and during prophylactic therapy with subcutaneous C1-INH in patients with hereditary angioedema. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy* 2018;24;H283:S37
5. Banerji A, Bernstein JA, Johnston DT, Lumry WR, Magerl M, Maurer M, Martinez-Saguer I, Zanichelli A, Hao J, Inhaber N, Yu M, Riedl MA; HELP OLE Investigators. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study. *Allergy*. 2021 Jul 21. doi: 10.1111/all.15011. Epub ahead of print. PMID: 34287942.

6. Paes Kim et al. Efficacy of Lanadelumab in Hereditary Angioedema Patients With and Without Prior Use of Long-Term Prophylaxis: Final Results From the HELP Open-Label Extension Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Conference: 2021 AAAAI Virtual Annual Meeting. Virtual, Online. 147(2 Supplement) (pp AB145), 2021. Date of Publication: February 2021.
7. Banerji, A, Bernstein, JA, Johnston, DT, et al. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study. *Allergy*. 2021; 00: 1– 12. <https://doi.org/10.1111/all.15011>
8. Magerl M. et al. Attack-free status during steady state of lanadelumab treatment in patients with hereditary angioedema: Findings from the HELP open-label extension study. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Conference: European Academy of Allergy and Clinical Immunology Hybrid Congress, EAACI 2021. Krakow Poland. 76(SUPPL 110) (pp 620), 2021. Date of Publication: November 2021.

Punkty końcowe

1. D. Levy; M. Cicardi; H. Longhurst; T. Craig; T. Machnig; H. Feuersenger; I. Pragst. ABSENCE OF BLOOD PRESSURE EFFECTS WITH SUBCUTANEOUS C1-INHIBITOR PROPHYLAXIS THERAPY IN PATIENTS WITH HEREDITARY ANGIOEDEMA. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2019;123;H283:S31
2. A. Reshef; T. Craig; H. Longhurst; J. Chiao; H. Feuersenger; T. Machnig; S. Prusty; I. Pragst. Effects of subcutaneous C1-esterase inhibitor on coagulation and fibrinolysis in patients with hereditary angioedema: Findings from the COMPACT And OLE study. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2019;74;H283:12
3. A. Reshef; D. Levy; B. Zuraw; H. Longhurst; M. Cicardi; T. Craig; P. Keith; H. Feuersenger; S. Prusty; I. Pragst; T. Machnig; J. Chiao; I. Jacobs. EFFECTS OF SUBCUTANEOUS C1-ESTERASE INHIBITOR ON COAGULATION AND FIBRINOLYTIC PARAMETERS. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2018;121;H283:S32-S33
4. J. Hirsh; D. Pawaskar; H. Feuersenger; F. Chapovsky; I. Jacobs. Pharmacokinetic profile of subcutaneous c1-esterase inhibitor (C1-INH [SC]) in adolescent and adult patients with hereditary angioedema (HAE). *Pediatrics* 2019;144;H283:
5. B. Zuraw; T. Yuraszek; D. Pawaskar; F. Glassman; I. Pragst. Population pharmacokinetic analysis of C1-esterase inhibitor functional activity in the COMPACT open-label extension study is consistent with previous COMPACT studies. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2019;15;H283:
6. A. Reshef; M. Cicardi; B. L. Zuraw; T. Craig; T. Caballero; J.-P. Lawo; I. Jacobs. Reduced D-dimer levels in C1-esterase-inhibitor hereditary angioedema (C1-INH-HAE) patients treated with subcutaneous C1-esterase-inhibitor (C1-INH[SC]): Findings from the COMPACT study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2018;141;H283:AB45

Typ badania

1. H. Farkas; D. Levy; D. Supina; M. Berger; S. Prusty; M. Fridman. Hereditary angioedema C1-esterase inhibitor replacement therapy and coexisting autoimmune disorders: Findings from a claims database. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2020;16;H283:42
2. Y. Zhang; M. A. Tortorici; D. Pawaskar; I. Pragst; T. MacHnig; M. Hutmacher; B. Zuraw; M. Cicardi; T. Craig; H. Longhurst; J. Sidhu. Exposure-response model of subcutaneous C1-inhibitor concentrate to estimate the risk of attacks in patients with hereditary angioedema. *CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology* 2018;7;H283:158-165

3. M. Pedrosa; T. Lobera; C. Panizo; J. Jurado; T. Caballero. Long-term prophylaxis with C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Journal of investigational allergology & clinical immunology* 2014;24;H283:271-3
4. I. Dziewa; T. Craig. Post Marketing Safety Determination for Subcutaneous C1-Inhibitor Prophylactic Treatment in Hereditary Angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020;145;H283:AB104
5. J. De Serres; A. Groner; J. Lindner. Safety and efficacy of pasteurized C1-INH inhibitor concentrate (Berinert P) in hereditary angioedema: A review. *Transfusion and Apheresis Science* 2003;29;H283:247-254
6. P. Busse; J. Baker; I. Martinez-Saguer; J. A. Bernstein; T. Craig; M. Magerl; M. Riedl; R. Shapiro; M. Frank; W. Lumry; J. Rosch; J. Edelman; D. Williams-Herman; M. Rojavin; H. Feuersenger. Safety of C1-inhibitor concentrate use for hereditary angioedema in pediatric patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2017;5;H283:1142-1145
7. A. S. Patel; S. Mycroft; D. Wood; D. Watson; H. Feuersenger; I. Pragst; T. Machnig. Structured benefit-risk assessment of prophylactic subcutaneous C1-esterase inhibitor for hereditary angioedema management. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2019;28;H283:243
8. Buttgereit T, Vera C, Weller K, Gutsche A, Grekowitz EM, Aykanat S, Wahn V, Krüger R, Maurer M, Magerl M. Lanadelumab Efficacy, Safety, and Injection Interval Extension in HAE: A Real-Life Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Oct;9(10):3744-3751. doi: 10.1016/j.jaip.2021.04.072. Epub 2021 May 20. PMID: 34023564.

Duplikat (dane wtórne)

1. W. R. Lumry; T. Craig; M. Cicardi; B. L. Zuraw; H. Longhurst; H. Farkas; H. Feuersenger; D. J. Watson; T. Machnig. Can routine prophylactic subcutaneous C1-inhibitor [C1-INH(SC)] alleviate psychological and physical disabilities caused by HAE? Findings from the COMPACT study (NCT01912456). *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2017;13;H283:
2. T. Craig; H. Feuersenger; I. Pragst. Durability of symptom control with long-term prophylactic therapy with subcutaneous c1-inhibitor in patients with hereditary angioedema. *Allergy and Asthma Proceedings* 2020;41;H283:458-459
3. T. Craig; H. Longhurst; W. Lumry; J. Chiao; H. Feuersenger; I. Pragst; S. Prusty. Efficacy and quality of life outcomes with long-term subcutaneous C1-INH inhibitor prophylaxis in the COMPACT open-label extension trial. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2019;74;H283:209-210
4. H. H. Li; M. A. Riedl; T. Craig; H. J. Longhurst; M. Cicardi; B. L. Zuraw; H. Feuersenger. Initiation of Prophylactic Treatment with Subcutaneous C1-Esterase Inhibitor (C1-INH [SC]) for Prevention of Hereditary Angioedema (HAE) Attacks and Onset of Effect: Findings from the Phase III COMPACT Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2018;141;H283:AB45
5. H. H. Li; T. Craig; J. Chiao; I. Pragst; E. Bonagua. Long-term safety of subcutaneous C1-esterase inhibitor in the prophylactic treatment of hereditary angioedema. *Allergy and Asthma Proceedings* 2019;40;H283:358
6. H. H. Li; H. Feuersenger; J. Chiao; T. Machnig; I. Jacobs. Long-term treatment experience with subcutaneous C1-esterase inhibitor for the prevention of hae attacks: 2-year efficacy results from the us compact open-label extension study. *Allergy and Asthma Proceedings* 2018;39;H283:401
7. R. G. Gower; H. Li; D. Levy; I. Jacobs. Patients with severe hereditary angioedema treated with subcutaneous C1-esterase inhibitor (C1-INH [SC]) to reduce the incidence and severity of attacks: Results from a phase 3 trial. *Pediatrics* 2018;142;H283:
8. J. A. Bernstein; H. Henry Li; T. J. Craig; H. J. Longhurst; H. Farkas; M. E. Manning; M. Thomas; J.-P. Lawo; D. Pawaskar; I. Jacobs. Placebo-controlled trials of C1-Inhibitor (C1-INH) replacement therapy for routine

prevention of attacks in patients with hereditary angioedema (HAE). Journal of Allergy and Clinical Immunology 2017;139;H283:AB234

9. H. Longhurst; M. Cicardi; B. Zuraw; T. Craig; T. Caballero; H. Farkas; M. Tarzi; I. Pragst; H. Feuersenger; I. Jacobs. Subcutaneous C1-INH (SC) preparation (CSL830) in the prevention of Hereditary Angioedema (HAE) attacks: First findings from the COMPACT extension study. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2017;72;H283:100-101

17. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S).....	16
Tabela 2. Wyniki wyszukiwania w rejestrze badań klinicznych <i>ClinicalTrials.gov</i> i <i>European Clinical Trials Database</i>	19
Tabela 3. Lista publikacji włączonych do analizy głównej (COMPACT, HELP)	26
Tabela 4. Lista publikacji włączonych do poszerzonej oceny skuteczności i bezpieczeństwa (COMPACT OLE) .	27
Tabela 5. Metodyka badania COMPACT	29
Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu COMPACT	31
Tabela 7. Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów w badaniu COMPACT *	32
Tabela 8. Charakterystyka interwencji w badaniu COMPACT	33
Tabela 9. Znormalizowana liczba napadów HAE/miesiąc [ITT, 14 tygodni] (<i>Longhurst 2017</i>)	34
Tabela 10. Znormalizowana liczba napadów HAE/miesiąc [ITT, 14 tygodni] (<i>Riedl 2018</i>) – analiza w podgrupach (kobiety).....	35
Tabela 11. Procentowe zmniejszenie liczby napadów HAE [ITT, 14 tygodni] (<i>Longhurst 2017</i>)	35
Tabela 12. Procentowe zmniejszenie liczby napadów HAE [ITT, 14 tygodni] (<i>Riedl 2018</i>) – analiza w podgrupach (kobiety).....	35
Tabela 13. Odpowiedź na leczenie – zmniejszenie liczby napadów HAE o $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$ względem placebo [ITT, 14 tygodni] (<i>Longhurst 2017</i>)	36
Tabela 14. Odpowiedź na leczenie – zmniejszenie liczby napadów HAE o $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$ względem placebo [ITT, 14 tygodni] (<i>Riedl 2018</i>) – analiza w podgrupach (kobiety).....	36
Tabela 15. Znormalizowana liczba zastosowań leczenia ratunkowego/miesiąc [ITT, 14 tygodni] (<i>Longhurst 2017</i>)	36
Tabela 16. Zmniejszenie liczby zastosowań leczenia ratunkowego [ITT, 14 tygodni] (<i>Longhurst 2017</i>)	37
Tabela 17. Liczba dni z objawami HAE/miesiąc [ITT, 14 tygodni] (<i>Longhurst 2017</i>)	37
Tabela 18. Nasilenie napadów HAE [ITT, 14 tygodni] (<i>Longhurst 2017</i>)	37
Tabela 19. Liczba pacjentów bez napadów HAE [ITT, 14 tygodni] (<i>Longhurst 2017</i>).....	38
Tabela 20. Liczba pacjentów z napadami HAE wg stopnia nasilenia [ITT, 14 tygodni] (<i>Longhurst 2017</i>)	38
Tabela 21. Zmniejszenie liczby napadów HAE do <1 w okresie 4 tygodni [ITT, 14 tygodni] (<i>Longhurst 2017</i>)	39
Tabela 22. Znormalizowana czasowo suma stopnia nasilenia objawów HAE [ITT, 14 tygodni] (<i>Li 2019</i>)	39
Tabela 23. Znormalizowana czasowo suma stopnia nasilenia objawów HAE i stosowania leczenia ratunkowego [ITT, 14 tygodni] (<i>Li 2019</i>).....	39
Tabela 24. Czas trwania napadów HAE (dni) [ITT, 14 tygodni] (<i>Li 2019</i>)	40
Tabela 25. Napady HAE wg umiejscowienia [ITT, 14 tygodni] (<i>Tarzi 2017, Levy 2018</i>).....	40

Tabela 26. Leczenie napadów HAE [ITT, 14 tygodni] (<i>Li 2019</i>).....	41
Tabela 27. Liczba napadów HAE leczonych doraźnie [ITT, 14 tygodni] (<i>Lumry 2017</i>).....	42
Tabela 28. Wczesna odpowiedź na leczenie [ITT, 2 tygodnie] (<i>Li 2019</i>).....	42
Tabela 29. Zmiana względem wartości wyjściowych dla kwestionariuszy EQ-5D, HADS, WPAI, TSQM [ITT, 14 tygodni] (<i>Lumry 2018</i>).....	44
Tabela 30. Zdarzenia niepożądane [SAF, 16 tygodni] (<i>Longhurst 2017, Li 2018</i>).....	45
Tabela 31. Zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie występujące u $\geq 5\%$ pacjentów [SAF, 16 tygodni] (<i>Longhurst 2017, Li 2018</i>).....	46
Tabela 32. Wytypowane AEs – reakcje w miejscu podania – dane szczegółowe [SAF, 16 tygodni] (<i>Li 2018</i>).....	46
Tabela 33. Niewytypowane AEs – dane szczegółowe [SAF, 16 tygodni] (<i>Li 2018</i>).....	47
Tabela 34. Odsetek iniekcji prowadzących do ≥ 1 reakcji w miejscu podania [SAF, 16 tygodni] (<i>Li 2018</i>).....	48
Tabela 35. Obecność przeciwciał neutralizujących anty-C1-INH [SAF, 16 tygodni] (<i>Longhurst 2017</i>).....	48
Tabela 36. Utrata pacjentów z badania [ITT, 16 tygodni] (<i>Longhurst 2017</i>).....	48
Tabela 37. Metodyka badania HELP.....	51
Tabela 38. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu HELP.....	53
Tabela 39. Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów w badaniu HELP.....	54
Tabela 40. Charakterystyka interwencji w badaniu HELP.....	55
Tabela 41. Liczba napadów HAE/miesiąc [ITT, 26 tygodni] (<i>Banerji 2018, Riedl 2020</i>).....	56
Tabela 42. Liczba napadów HAE/miesiąc [ITT, 26 tygodni] (<i>Johnston 2018</i>) – analiza w podgrupach (pacjenci wyjściowo stosujący rutynowe leczenie zapobiegawcze C1-INH).....	56
Tabela 43. Liczba napadów HAE/miesiąc [ITT, 26 tygodni] (<i>Banerji 2018</i>) – analiza w podgrupach (stosowanie rutynowego leczenia zapobiegawczego).....	57
Tabela 44. Liczba napadów HAE/miesiąc [ITT, 26 tygodni] (<i>Banerji 2018</i>) – analiza w podgrupach (liczba napadów w okresie wprowadzającym).....	57
Tabela 45. Liczba napadów HAE/miesiąc [ITT, 26 tygodni] (<i>Banerji 2018, Busse 2019</i>) – analizy w podgrupach (płeć, wartość wskaźnika BMI, dzieci i młodzież w wieku od ≥ 12 do < 18 lat).....	58
Tabela 46. Liczba napadów HAE/miesiąc [ITT, 26 tygodni] (<i>Banerji 2019</i>) – analiza w podgrupach (typ HAE)....	58
Tabela 47. Liczba napadów HAE/miesiąc [ITT, 26 tygodni] (<i>Banerji 2019</i>) – analiza w podgrupach (napady o charakterze obrzęku krtani w wywiadzie).....	58
Tabela 48. Liczba napadów HAE/miesiąc [ITT, 26 tygodni] (<i>Banerji 2019</i>) – analizy w podgrupach (płeć, wiek, masa ciała).....	59
Tabela 49. Liczba napadów HAE/miesiąc [ITT, 26 tygodni] (<i>Zanichelli 2018</i>) – analiza w podgrupach (BMI).....	59
Tabela 50. Procentowe zmniejszenie liczby napadów HAE względem wartości wyjściowych [ITT, 26 tygodni] (<i>Riedl 2020</i>).....	60

Tabela 51. Liczba napadów HAE wymagających leczenia ratunkowego/miesiąc [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018, Riedl 2020, Cicardi 2019)	60
Tabela 52. Liczba napadów HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego/miesiąc [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018, Banerji 2018a, Riedl 2020)	61
Tabela 53. Liczba pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018, Riedl 2020, Banerji 2018a)	62
Tabela 54. Liczba pacjentów bez napadów HAE [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018, Riedl 2020)	63
Tabela 55. Średnia liczba dni bez napadów HAE/miesiąc [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018)	63
Tabela 56. Liczba pacjentów z napadami HAE obejmujące poszczególne obszary ciała [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018)	64
Tabela 57. Liczba pacjentów z napadami HAE wg kategorii nasilenia [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018, Riedl 2020)	65
Tabela 58. Średnia liczba napadów HAE zagrażających życiu/miesiąc [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018)	66
Tabela 59. Stosowanie leczenia ratunkowego w czasie napadu HAE [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018)	66
Tabela 60. Poszczególne leczenie ratunkowe stosowane w czasie napadu HAE [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018).....	67
Tabela 61. Średnia częstość zastosowania leczenia ratunkowego w czasie napadu HAE [ITT, 26 tygodni] (Cicardi 2019, Banerji 2018a)	67
Tabela 62. Leczenie wspomagające stosowane w czasie napadu HAE [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018)	68
Tabela 63. Średni czas trwania napadu HAE [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018)	68
Tabela 64. Liczba pacjentów wg czasu trwania napadu HAE [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018)	69
Tabela 65. Liczba odnotowanych napadów HAE w trakcie leczenia [ITT, 26 tygodni] (Cicardi 2019)	69
Tabela 66. Zmiana względem wartości wyjściowych dla kwestionariusza AE-QoL [ITT, 26 tygodni] (Lumry 2021, Jain 2019, Banerji 2018)	70
Tabela 67. Odsetek pacjentów z poprawą względem wartości wyjściowych spełniającą kryteria MCID [ITT, 26 tygodni] (Lumry 2021)	71
Tabela 68. Odsetek pacjentów spełniających kryteria odpowiedzi dla kwestionariusza AE-QoL [ITT, 26 tygodni] (Lumry 2021)	72
Tabela 69. Odsetek pacjentów z ograniczeniami związanymi z funkcjonowaniem na podstawie kwestionariusza AE-QoL [ITT, 26 tygodni] (Lumry 2021)	72
Tabela 70. Średnie wyniki dla kwestionariusza EQ-5D [ITT, 26 tygodni] (Lumry 2021)	73
Tabela 71. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia [SAF, 26 tygodni] (Banerji 2018, Riedl 2020) ...	74
Tabela 72. Poszczególne TEAEs występujące u ≥5% pacjentów [SAF, 26 tygodni] (Banerji 2018, Riedl 2020)...	75
Tabela 73. Poszczególne TEAEs związane z leczeniem występujące u ≥5% pacjentów [SAF, 26 tygodni] (Banerji 2018)	76
Tabela 74. Reakcje nadwrażliwości [SAF, 26 tygodni] (Banerji 2018)	77

Tabela 75. Odsetek chorych z istotnym klinicznie wysokim APTT [SAF, 26 tygodni] (<i>Banerji 2018</i>).....	77
Tabela 76. Ocena immunogenności	78
Tabela 77. Utrata pacjentów z badania [ITT, 26 tygodni] (<i>Banerji 2018</i>).....	79
Tabela 78. Ocena heterogeniczności w zakresie metodyki badań	80
Tabela 79. Ocena heterogeniczności w zakresie charakterystyki populacji	81
Tabela 80. Ocena heterogeniczności w zakresie schematów leczenia	83
Tabela 81. Ocena heterogeniczności w zakresie definicji kluczowych punktów końcowych	84
Tabela 82. Zestawienie jakościowe wyników badań COMPACT (14 tygodni) oraz HELP (26 tygodni).....	90
Tabela 83. Metodyka badania COMPACT OLE	92
Tabela 84. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania COMPACT OLE*.....	95
Tabela 85. Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów włączonych do badania COMPACT OLE*	95
Tabela 86. Charakterystyka interwencji w badaniu fazy rozszerzonej COMPACT OLE	96
Tabela 87. Znormalizowana liczba napadów HAE [ITT, 146 tygodni] (<i>Craig 2019</i>).....	97
Tabela 88. Znormalizowana liczba napadów HAE [ITT, 146 tygodni] (<i>Levy 2020</i>) – analiza w podgrupach (pacjenci w wieku ≤17 lat).....	97
Tabela 89. Liczba pacjentów wolnych od napadów HAE [ITT, 146 tygodni] (<i>Craig 2019, Levy 2019</i>)	98
Tabela 90. Liczba pacjentów wolnych od napadów HAE* [ITT, 146 tygodni] (<i>Craig 2019a</i>) – analiza w podgrupach (pacjenci rekrutowani w USA z ≥ 4 napady HAE w miesiącu)	98
Tabela 91. Liczba pacjentów wolnych od napadów HAE* [ITT, 146 tygodni] (<i>Levy 2020</i>) – analiza w podgrupach (pacjenci w wieku ≤17 lat).....	99
Tabela 92. Liczba pacjentów wolnych od napadów HAE* [ITT, 146 tygodni] (<i>Bernstein 2020</i>) – analiza w podgrupach (pacjenci w wieku ≥65 lat)	99
Tabela 93. Liczba pacjentów z napadami HAE wg stopnia nasilenia [ITT, 146 tygodni] (<i>Craig 2019</i>).....	99
Tabela 94. Zmniejszenie liczby napadów HAE [ITT, 146 tygodni] (<i>Craig 2019</i>).....	100
Tabela 95. Zmniejszenie liczby napadów HAE [ITT, 146 tygodni] (<i>Craig 2019 a</i>) – analiza w podgrupach (pacjenci rekrutowani w USA z ≥ 4 napady HAE w miesiącu)	100
Tabela 96. Zmniejszenie liczby napadów HAE [ITT, 146 tygodni] (<i>Bernstein 2020</i>) – analiza w podgrupach (pacjenci w wieku ≥65 lat).....	100
Tabela 97. Znormalizowane zmniejszenie liczby napadów HAE względem wartości wyjściowych [ITT, 146 tygodni] (<i>Craig 2019</i>).....	101
Tabela 98. Odpowiedź na leczenie – zmniejszenie liczby napadów HAE o >50% względem wartości wyjściowych [ITT, 146 tygodni] (<i>Craig 2019</i>).....	101
Tabela 99. Odpowiedź na leczenie – zmniejszenie liczby napadów HAE o >50% względem wartości wyjściowych [ITT, 146 tygodni] (<i>Craig 2019 a</i>) – analiza w podgrupach (pacjenci rekrutowani w USA z ≥ 4 napady HAE w miesiącu).....	101

Tabela 100. Odpowiedź na leczenie – zmniejszenie liczby napadów HAE o >50% względem wartości wyjściowych [ITT, 146 tygodni] (Zuraw 2019) – analiza w podgrupach (pacjenci z ≥ 8 napadów HAE w miesiącu)	102
Tabela 101. Odpowiedź na leczenie – zmniejszenie liczby napadów HAE o >50% względem wartości wyjściowych [ITT, 146 tygodni] (Bernstein 2020) – analiza w podgrupach (pacjenci w wieku ≥ 65 lat)	102
Tabela 102. Znormalizowana liczba zastosowań leczenia ratunkowego [ITT, 146 tygodni] (Craig 2019)	102
Tabela 103. Liczba pacjentów niestosujących leczenia ratunkowego [ITT, 146 tygodni] (Craig 2019)	103
Tabela 104. Liczba pacjentów z minimalnym zużyciem leczenia ratunkowego [ITT, 146 tygodni] (Craig 2019) .	103
Tabela 105. Liczba pacjentów z minimalnym zużyciem leczenia ratunkowego [ITT, 146 tygodni] (Craig 2019a) – analiza w podgrupach (pacjenci rekrutowani w USA z ≥ 4 napady HAE w miesiącu)	103
Tabela 106. Znormalizowana liczba dni z objawami HAE/miesiąc [ITT, 146 tygodni] (Craig 2019)	104
Tabela 107. Procentowe zmniejszenie liczby napadów HAE [ITT, 146 tygodni] (Levy 2020) – analiza w podgrupach (pacjenci w wieku ≤ 17 lat)	104
Tabela 108. Leczenie napadów HAE [ITT, 146 tygodni] (Levy 2019)	104
Tabela 109. Zmiana względem wartości wyjściowych dla kwestionariuszy EQ-5D, HADS, WPAI, TSQM [ITT, 146 tygodni] (Lumry 2021)	106
Tabela 110. Odsetek pacjentów z poprawą względem wartości wyjściowych $\geq$ MCID dla kwestionariuszy EQ-5D, HADS, WPAI, TSQM [ITT, 146 tygodni] (Lumry 2021)	106
Tabela 111. Zdarzenia niepożądane [SAF, 146 tygodni] (Craig 2019)	108
Tabela 112. Zdarzenia niepożądane [SAF, 146 tygodni] (Levy 2020) – analiza w podgrupach (pacjenci w wieku ≤ 17 lat)	108
Tabela 113. Zdarzenia niepożądane [SAF, 146 tygodni] (Bernstein 2020) – analiza w podgrupach (pacjenci w wieku ≥ 65 lat)	109
Tabela 114. Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 5\%$ pacjentów [SAF, 146 tygodni] (Craig 2019)	109
Tabela 115. Reakcje w miejscu podania – liczba zdarzeń/iniekcja [SAF, 146 tygodni] (Craig 2019)	110
Tabela 116. Reakcje w miejscu podania – odsetek iniekcji prowadzących do ≥ 1 reakcji w miejscu podania [SAF, 146 tygodni] (Craig 2019)	110
Tabela 117. Utrata pacjentów z badania [ITT, 146 tygodni] (Craig 2019)	111
.....	113
.....	116
.....	118
Tabela 121. Działania niepożądane stwierdzone produktu leczniczego Berinert 2000/3000 [6]	120
Tabela 122. Strategia wyszukiwania – MEDLINE (via Ovid) – badania pierwotne i wtórne	136
Tabela 123. Strategia wyszukiwania – EMBASE (via Ovid) – badania pierwotne i wtórne	137
Tabela 124. Strategia wyszukiwania – Cochrane Library (via Wiley) – badania pierwotne i wtórne	137
Tabela 125. Strategia wyszukiwania – ClinicalTrials.gov (clinicaltrials.gov) – badania pierwotne	138

Tabela 126. Strategia wyszukiwania – EU Clinical Trials Register (clinicaltrialsregister.eu) – badania pierwotne	138
Tabela 127. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych	140
Tabela 128. Charakterystyka pacjentów – formularz ekstrakcji danych	140
Tabela 129. Charakterystyka interwencji – formularz ekstrakcji danych	140
Tabela 130. Wyniki badania – punkty końcowe dychotomiczne	140
Tabela 131. Wyniki badania – punkty końcowe ciągłe	141
Tabela 132. Skala AMSTAR 2 – kwestionariusz [7]	142
Tabela 133. Narzędzie <i>Cochrane Collaboration</i> do oceny wiarygodności badań RCT [11]	143
Tabela 134. Omówienie zidentyfikowanych badań wtórnych	144
Tabela 135. Skala AMSTAR 2 – ocena jakości przeglądów włączonych do analizy	145
Tabela 136. Ocena wiarygodności badań RCT – badanie COMPACT	146
Tabela 137. Ocena wiarygodności badań RCT – badanie COMPACT OLE	147
Tabela 138. Ocena wiarygodności badań RCT – badanie HELP	148
Tabela 139. Definicje punktów końcowych (COMPACT)	149
Tabela 140. Definicje punktów końcowych (COMPACT OLE)	151
Tabela 141. Definicje punktów końcowych (HELP)	152
Tabela 142. Zestawienie wyników klinicznych otrzymanych dla C1-INH 40 IU SC oraz C1-INH 60 IU SC [ITT, 14 tygodni] (Longhurst 2017, Li 2019)	154
Tabela 143. Zestawienie wyników klinicznych otrzymanych dla C1-INH 40 IU SC oraz C1-INH 60 IU SC [ITT, 14 tygodni] (Longhurst 2017, Li 2019) c.d.	155
Tabela 144. Zmiana względem wartości wyjściowych dla kwestionariuszy EQ-5D, HADS, WPAI, TSQM [ITT, 14 tygodni] (Lumry 2018)	157
Tabela 145. Zestawienie różnic średnich i różnic median dla kwestionariuszy EQ-5D, HADS, WPAI, TSQM [ITT, 14 tygodni] (Lumry 2018)	158
Tabela 146. Zdarzenia niepożądane [SAF, 16 tygodni] (Longhurst 2017)	158
Tabela 147. Liczba pacjentów z napadami HAE obejmujące poszczególne obszary ciała w okresie wprowadzającym [ITT, 4 tygodnie] (Banerji 2018)	159
Tabela 148. Średni czas trwania napadu HAE w okresie wprowadzającym [ITT, 4 tygodnie] (Banerji 2018)	159
Tabela 149. Liczba pacjentów wg czasu trwania napadu HAE w okresie wprowadzającym [ITT, 4 tygodnie] (Banerji 2018)	160
Tabela 150. Częstość napadów HAE w okresie wprowadzającym [ITT, 4 tygodnie] (Johnston 2018)	160
Tabela 151. Średnia częstość napadów HAE w okresie wprowadzającym [ITT, 4 tygodnie] (Busse 2019) – analiza w podgrupach (liczba napadów w okresie wprowadzającym pacjenci ≥ 12 do < 18 lat)	160

Tabela 152. Leczenie ratunkowe stosowane w czasie napadu HAE w okresie wprowadzającym [ITT, 4 tygodnie] (Banerji 2018).....	161
Tabela 153. Leczenie wspomagające stosowane w czasie napadu HAE w okresie wprowadzającym [ITT, 4 tygodnie] (Banerji 2018).....	161
Tabela 154. Liczba napadów HAE/miesiąc [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018) – analiza z uwzględnieniem regionu geograficznego	162
Tabela 155. Liczba napadów HAE/miesiąc [ITT, 26 tygodni] (Banerji 2018) – analiza TPA	162
Tabela 156. Porównanie pośrednie (model efektów stałych), iloraz hazardów (HR) dla punktu końcowego czas do pierwszego napadu HAE po dniu 0 [52]	163

18. Spis ilustracji

Rysunek 1. Projekt badania COMPACT (NCT01912456) [16] oraz COMPACT OLE (NCT02316353) [18].....	25
Rysunek 2. Projekt badania HELP (NCT02586805) [37].....	25
Rysunek 3. Sekwencje leczenia w badaniu COMPACT (NCT01912456)	28
Rysunek 4. Schemat badania HELP (NCT02586805).....	50
	
	112
	
	115
Rysunek 7. Diagram wyszukiwania publikacji PRISMA.....	139
Rysunek 8. Krzywe przeżycia – czas do pierwszego ataku po dniu 70. [52]	163
Rysunek 9. Bezwzględne zmniejszenie częstości napadów HAE/miesiąc względem placebo [54].....	164
Rysunek 10. Względne zmniejszenie częstości napadów HAE/miesiąc względem placebo [54]	164