

# Takhzyro<sup>®</sup> (lanadelumab) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Analiza kliniczna

Warszawa, 2024

#### Autorzy

[REDACTED]  
[REDACTED]

Zespół Aestimo (autorzy 1. wersji raportu)

#### Konsultanci

[REDACTED]

#### Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Takeda Pharma sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

#### Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z o.o.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

#### Zamawiający

Takeda Pharma sp. z o.o.  
ul. Prosta 68  
00-838 Warszawa

#### Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Takeda Pharma sp. z o.o.  
Opracowanie powstało w oparciu o zaktualizowane dane z dokumentu przygotowanego w 2020 roku przez firmę Aestimo: [REDACTED]  
[REDACTED] *Takhzyro® (lanadelumab) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczyń nerwowych. Analiza kliniczna. Kraków, 2020.*

# Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	7
Streszczenie .....	9
<b>1. Analiza problemu decyzyjnego.....</b>	<b>19</b>
<b>2. Cel analizy.....</b>	<b>20</b>
<b>3. Metodyka .....</b>	<b>21</b>
3.1. Strategia wyszukiwania badań .....	21
3.2. Kryteria kwalifikacji badań .....	22
3.3. Strategia ekstrakcji danych.....	23
3.4. Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	24
3.5. Metody syntezy danych.....	25
<b>4. Wyniki.....</b>	<b>27</b>
4.1. Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	30
4.1.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy.....	30
4.2. Wyniki przeglądu badań pierwotnych.....	36
4.2.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy.....	37
4.2.1.1. Metodologia badań włączonych do analizy.....	37
4.2.1.1.1. Badanie o akronimie HELP .....	37
4.2.1.1.2. Badanie o akronimie HELP OLE .....	40
4.2.1.1.3. Badanie o akronimie DX-2930-02 .....	42
4.2.1.2. Wiarygodność zakwalifikowanych badań .....	48
4.2.1.3. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	52
4.2.1.3.1. Badanie o akronimie HELP .....	52
4.2.1.3.2. Badanie o akronimie HELP OLE .....	54
4.2.1.3.3. Badanie DX-2930-02 .....	55
4.2.1.4. Opis populacji .....	57
4.2.1.4.1. Badanie o akronimie HELP .....	57
4.2.1.4.2. Badanie o akronimie HELP OLE .....	59
4.2.1.4.3. Badanie o akronimie DX-2930-02.....	61
4.2.1.5. Opis punktów końcowych .....	61
4.2.1.5.1. Badanie o akronimie HELP .....	61
4.2.1.5.2. Badanie o akronimie HELP OLE .....	62
4.2.1.5.3. Badanie o akronimie DX-2930-02.....	63
4.2.2. Analiza skuteczności .....	63
4.2.2.1. Badanie o akronimie HELP .....	63
4.2.2.1.1. Średnia liczba ataków HAE .....	64

4.2.2.1.1.1.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs Placebo.....	65
4.2.2.1.1.2.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs Placebo.....	65
4.2.2.1.2.	Średnia liczba ataków HAE - analiza w podgrupach.....	66
4.2.2.1.2.1.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs Placebo.....	67
4.2.2.1.2.2.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs Placebo.....	67
4.2.2.1.3.	Średnia liczba ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego .....	69
4.2.2.1.3.1.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs Placebo.....	70
4.2.2.1.3.2.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs Placebo.....	70
4.2.2.1.4.	Średnia liczba ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego .....	71
4.2.2.1.4.1.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs Placebo od 0 do 182 dnia badania .....	71
4.2.2.1.4.2.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs Placebo od 0 do 182 dnia badania .....	71
4.2.2.1.4.3.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs Placebo od 0 do 69 dnia badania .....	72
4.2.2.1.4.4.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs Placebo od 0 do 69 dnia badania .....	72
4.2.2.1.5.	Odpowiedź na leczenie.....	73
4.2.2.1.5.1.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo.....	74
4.2.2.1.5.2.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo.....	74
4.2.2.1.6.	Liczba pacjentów bez ataków HAE.....	76
4.2.2.1.6.1.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo.....	76
4.2.2.1.6.2.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo.....	77
4.2.2.1.7.	Średnia liczba dni bez ataków HAE.....	77
4.2.2.1.7.1.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo.....	78
4.2.2.1.7.2.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo.....	78
4.2.2.1.8.	Liczba pacjentów z atakami HAE obejmującymi poszczególne obszary ciała .....	78
4.2.2.1.8.1.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo.....	79
4.2.2.1.8.2.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo.....	79
4.2.2.1.9.	Liczba pacjentów z atakami HAE według kategorii nasilenia ataków.....	80
4.2.2.1.9.1.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo.....	81
4.2.2.1.9.2.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo.....	81
4.2.2.1.10.	Średnia liczba ataków HAE zagrażających życiu (ang. <i>high-morbidity</i> ).....	83
4.2.2.1.10.1.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo.....	83
4.2.2.1.10.2.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo.....	83
4.2.2.1.11.	Leczenie ratunkowe stosowane w czasie ataku HAE .....	84
4.2.2.1.11.1.	Leczenie ratunkowe stosowane w czasie ataku HAE .....	84
4.2.2.1.11.1.1.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo.....	84
4.2.2.1.11.1.2.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo.....	85
4.2.2.1.11.2.	Częstość leczenia na żądanie stosowanego w czasie ataku HAE .....	85
4.2.2.1.11.2.1.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo.....	85
4.2.2.1.11.2.2.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo.....	86
4.2.2.1.12.	Leczenie wspomagające stosowane w czasie ataku HAE .....	86



4.2.2.1.12.1.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo.....	87
4.2.2.1.12.2.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo.....	87
4.2.2.1.13.	Średni czas trwania ataku HAE .....	88
4.2.2.1.13.1.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo.....	88
4.2.2.1.13.2.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo.....	88
4.2.2.1.13.3.	Liczba pacjentów z atakami HAE według czasu trwania.....	89
4.2.2.1.13.3.1.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo.....	89
4.2.2.1.13.3.2.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo.....	89
4.2.2.1.14.	Rutynowe leczenie zapobiegawcze lanadelumabem w profilaktyce przedzabiegowej.....	90
4.2.2.2.	Badanie o akronimie HELP-OLE .....	91
4.2.2.2.1.	Średnia liczba ataków HAE .....	91
4.2.2.2.2.	Liczba dni bez ataków HAE .....	96
4.2.2.2.3.	Rutynowe leczenie zapobiegawcze w profilaktyce przedzabiegowej .....	98
4.2.2.3.	Badanie DX-2930-02 .....	98
4.2.2.3.1.	Średnia liczba ataków HAE .....	99
4.2.2.3.2.	Liczba pacjentów bez ataków HAE .....	99
4.2.2.3.3.	Liczba ataków HAE obejmujących poszczególne obszary ciała .....	100
4.2.2.3.4.	Liczba ataków HAE według kategorii nasilenia .....	101
4.2.3.	Jakość życia .....	101
4.2.3.1.	Badanie o akronimie HELP .....	101
4.2.3.1.1.	Zmiana wyniku kwestionariusza AE-QoL.....	101
4.2.3.1.1.1.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo.....	102
4.2.3.1.1.2.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo.....	102
4.2.3.1.2.	Istotna klinicznie poprawa jakości życia .....	105
4.2.3.1.2.1.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo.....	106
4.2.3.1.2.2.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo.....	106
4.2.3.1.3.	Wyniki EQ-5D-5L .....	106
4.2.3.2.	Badanie o akronimie HELP-OLE .....	107
4.2.3.2.1.	Zmiana wyniku kwestionariusza AE-QoL.....	107
4.2.3.2.2.	Test kontrolny obrzęku naczynioruchowego - AECT (ang. <i>Angioedema Control Test</i> ) .....	109
4.2.3.2.3.	Skala HADS (ang. <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> ) .....	110
4.2.3.2.4.	Inne wyniki zgłaszane przez pacjentów .....	110
4.2.4.	Analiza bezpieczeństwa .....	111
4.2.4.1.	Badanie o akronimie HELP .....	111
4.2.4.1.1.	Zdarzenia niepożądane.....	111
4.2.4.1.1.1.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo.....	112
4.2.4.1.1.2.	Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo.....	112
4.2.4.1.2.	Poszczególne TEAE, występujące u $\geq 5\%$ pacjentów z łącznej grupy chorych leczonych lanadelumabem .....	113

4.2.4.1.3.	Poszczególne TEAEs związane z leczeniem .....	114
4.2.4.1.4.	Reakcje nadwrażliwości .....	115
4.2.4.1.5.	Wyniki badań laboratoryjnych .....	115
4.2.4.1.6.	Przeciwciała przeciwko lekowi .....	116
4.2.4.2.	Badanie o akronimie HELP-OLE .....	118
4.2.4.3.	Badanie DX-2930-02 .....	120
4.2.4.3.1.	Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia .....	121
4.2.4.3.2.	Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem .....	121
4.2.4.3.3.	Pozostałe zdarzenia niepożądane .....	122
4.3.	Analiza efektywności praktycznej .....	123
4.3.1.	Badanie CHOPIN .....	123
4.3.2.	Badania opublikowane w czasopiśmie recenzowanych .....	128
4.3.3.	Pozostałe dane z doniesień konferencyjnych .....	131
4.4.	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL .....	137
4.4.1.	Charakterystyka Produktu Leczniczego Takhzyro® .....	137
4.4.2.	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> , EMA) .....	139
4.4.3.	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> , FDA) .....	139
4.4.4.	Baza Vigibase .....	140
4.4.5.	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) 141	
5.	Ograniczenia .....	142
6.	Wiarygodność zewnętrzna .....	143
7.	Dyskusja .....	147
7.1.	Dostępne dane i zastosowane metody .....	147
7.1.1.	Opracowania wtórne .....	147
7.1.2.	Badania pierwotne .....	148
7.2.	Wyniki końcowe z przeglądu badań wtórnych .....	150
7.3.	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych .....	151
7.3.1.	Badanie o akronimie HELP .....	151
7.3.2.	Badanie o akronimie HELP OLE .....	155
7.3.3.	Jakość życia .....	157
7.3.4.	Badanie DX-2930-02 .....	158
7.4.	Wyniki końcowe z przeglądu badań dotyczących efektywności praktycznej .....	159
8.	Wnioski .....	160
9.	Aneks .....	162
9.1.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych .....	162
9.2.	Kryteria Cook'a .....	163
9.3.	Skala AMSTAR .....	164
9.3.1.	Skala AMSTAR - wyniki .....	165

9.4.	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	168
9.5.	Skala NICE dla badań jednoramiennych .....	170
9.5.1.	Skala NICE dla badań jednoramiennych - wyniki.....	170
9.6.	Kwestionariusze wykorzystane w analizie.....	171
9.6.1.	Kwestionariusz EQ-5D-5L.....	171
9.6.2.	Skala HADS .....	171
9.6.3.	Kwestionariusz AE-QoL .....	171
9.6.4.	Kwestionariusz SF-12v2 .....	171
9.6.5.	Test kontroli obrzęku naczynioruchowego (AECT).....	171
9.6.6.	Kwestionariusz WPAI-GH .....	172
9.6.7.	Wskaźnik HAE-AS.....	172
9.6.8.	Wskaźnik AAS28.....	172
9.6.9.	Kwestionariusz TSQM-9.....	172
9.6.10.	Ogólne wrażenie odpowiedzi na leczenie .....	172
9.7.	Dodatkowe wyniki z badania HELP .....	174
9.7.1.	Wyniki okresu wprowadzającego do badania HELP.....	174
9.7.1.1.	Liczba pacjentów z atakami HAE według częstości ataku na miesiąc.....	174
9.7.1.2.	Liczba pacjentów z atakami HAE obejmującymi poszczególne obszary ciała .....	174
9.7.1.3.	Liczba pacjentów z atakami HAE według czasu trwania .....	175
9.7.1.4.	Średnia częstość ataków .....	176
9.7.1.5.	Średni czas trwania ataku HAE.....	178
9.7.1.6.	Leczenie ratunkowe stosowane w czasie leczenia HAE.....	178
9.7.1.7.	Leczenie wspomagające stosowane w czasie ataku HAE .....	179
9.7.1.8.	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.....	180
9.7.2.	Okres leczenia po randomizacji w badaniu HELP .....	182
9.7.2.1.	Średnia liczba ataków HAE - analiza w podgrupach .....	182
9.7.2.2.	Średnia liczba ataków HAE.....	183
9.7.2.3.	Średnia procentowa zmiana częstości ataków HAE.....	184
9.7.3.	Średnia liczba ataków HAE - analiza TPA.....	189
9.7.3.1.	Leczenie ratunkowe stosowane w czasie ataku HAE .....	189
9.7.4.	Całkowita liczba ataków obserwowanych w badaniu HELP .....	191
9.8.	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych.....	192
9.9.	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych.....	195
9.10.	Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych.....	198
9.11.	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych.....	198
9.12.	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej .....	200
<b>Spis rycin .....</b>		<b>201</b>
<b>Spis tabel .....</b>		<b>202</b>
<b>Bibliografia .....</b>		<b>211</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

AAAAI	ang. <i>American Academy of Allergy, Asthma &amp; Immunology</i>
AAS28	Wskaźnik aktywności obrzęku naczynioruchowego oceniany w okresie 28 dni (ang. <i>Angioedema Activity Score 28</i> )
ADA	Przeciwciało przeciwko lekowi (ang. <i>anti-drug antibodies</i> )
AECT	Test do kontroli obrzęku naczynioruchowego (ang. <i>Angioedema Control Test</i> )
AESI	Zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. <i>adverse event of special interest</i> )
AE-QoL	Kwestionariusz oceny jakości życia u chorych z obrzękiem naczynioruchowym (ang. <i>Angioedema Quality of Life Questionnaire</i> )
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APTT	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. <i>activated partial thromboplastin time</i> )
ASP	Aminotransferaza asparaginianowa
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i> )
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCT	Kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>clinical controlled trial</i> )
cHMW	Rozszczepiony kininogen o dużej masie cząsteczkowej (ang. <i>cleaved high-molecular-weight-kininogen</i> )
DSMB	ang. <i>Data Safety Monitoring Board</i>
eCRF	Elektroniczne opisy przypadków (ang. <i>electronic case report form</i> )
EKG	Elektrokardiogram
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. <i>European Public Assessment Report</i> )
EQ-VAS	Wzrokowa skala analogowa (ang. <i>EuroQol Visual analogue scale</i> )
EQ-5D-5L	Kwestionariusz jakości życia Euro-QoL (ang. <i>EuroQoL 5 Dimension 5 Level</i> )
FAERS	ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
GEE	Ogólne równanie szacujące (ang. <i>general estimating equation</i> )
GGN	Górna granica normy
HAARP	ang. <i>HAE Attack Assessment and Reporting Procedures</i>
HADS	Szpitalna skala lęku i depresji (ang. <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> )
HAE	Obrzęk naczynioruchowy (ang. <i>hereditary angioedema</i> )
HAE-AS	Wskaźnik aktywności HAE (ang. <i>HAE Activity Score</i> )
HAE-C1-INH	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z niedoborem C1-INH
HAS	ang. <i>Haute Autorité de Santé</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 niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i> )
HMWK	Kininogen o dużej masie cząsteczkowej (ang. <i>high-molecular-weight-kininogen</i> )
HR	Iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>

INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>international normalised ratio</i> )
IQR	Rozstęp ćwiartkowy (ang. <i>interquartile range</i> )
IQWiG	ang. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IWRS	ang. <i>Interactive Web-based Randomization System</i>
LTP	Profilaktyka długoterminowa (ang. <i>long-term prophylaxis</i> )
MCID	Minimalna klinicznie istotna różnica (ang. <i>minimal clinically important difference</i> )
MD	Średnia różnica (ang. <i>Mean Difference</i> )
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
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> )
PICO(S)	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i> )
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
pRCT	Pragmatyczne badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomised controlled trial</i> )
RB	Korzyść względna (ang. <i>Relative Benefit</i> )
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomised controlled trial</i> )
RD	Różnica ryzyka (ang. <i>Risk Difference</i> )
RR	Ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk</i> )
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>Serious Adverse Event</i> )
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i> )
SEAE	Poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>Severe Adverse Event</i> )
SF-12v2	Krótka ankieta dotycząca stanu zdrowia, składająca się z 12 elementów (ang. <i>12-Item Short-Form Health Survey</i> )
SSC	Komitet Oceniający Bezpieczeństwo (ang. <i>Study Safety Committee</i> )
STP	Profilaktyka krótkoterminowa (ang. <i>short-term prophylaxis</i> )
TEAE	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i> )
TPA	Analiza ekstrapolacyjna (ang. <i>Tipping Point Analysis</i> )
TRAE	Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem (ang. <i>Treatment Related Adverse Events</i> )
TSQM-9	Kwestionariusz oceny satysfakcji z leczenia (ang. <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i> )
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i> )
WPAI-GH	Kwestionariusz pogorszenia wydajności pracy i wykonywania codziennych czynności - zdrowie ogólne (ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment - General Health Questionnaire</i> )



# Streszczenie

## Tło kliniczne

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*, HAE) to obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej powstający w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, najczęściej dobrze odgraniczony, niesymetryczny, typowo zlokalizowany w obrębie powiek, czerwieni wargowej, okolic narządów płciowych i dystalnych części kończyn, a także błony śluzowej górnych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego (Nowicki 2018). Choroba ta zalicza jest do grona chorób rzadkich (Orphanet 2021).

Leczenie przewlekłe zapobiegające ostrym atakom obrzęku u chorych z HAE-C1-INH (dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z niedoborem C1-INH) polega na długotrwałym, stałym podawaniu leków w celu zmniejszenia liczby i ciężkości ataków. Decyzja o włączeniu tego typu terapii zależy przede wszystkim od częstości występowania, nasilenia i umiejscowienia obrzęków, skuteczności leczenia doraźnego przerywającego obrzęki oraz od sytuacji społeczno-zawodowej chorego. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej, zarówno polskimi, jak i zagranicznymi, w ramach postępowania pierwszego wyboru stosowanego w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków HAE stosuje się lanadelumab, osoczopochodny C1-INH (pdC1-INH) oraz berotralstat, natomiast jako leki drugiego rzutu zaleca się zastosowanie androgenów, a w dalszej kolejności leczenie antyfibrynolityczne (PTD i PTA 2020, WAO/EAACI 2022, EC 2022). Alternatywą dla tych terapii długoterminowych jest stosowanie pochodnych androgenowych (danazol, stanazolol).

Lanadelumab to całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne (IgG1/łańcuch lekki  $\kappa$ ), który hamuje czynną aktywność proteolityczną kalikreiny osoczowej. Zwiększona aktywność kalikreiny osoczowej prowadzi do napadów obrzęku naczynioruchowego u pacjentów z HAE poprzez proteolizę kininogenu o dużej masie cząsteczkowej (ang. *high-molecular-weight-kininogen*, HMWK), wskutek czego powstaje rozszczepiony HMWK (ang. *cleaved HMWK*, cHMWK) i bradykinina. Lanadelumab zapewnia stałą kontrolę aktywności kalikreiny osoczowej, a tym samym ogranicza wytwarzanie bradykininy u pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.

## Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa lanadelumabu (Takhyro®) w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*, HAE), w ramach programu lekowego.

## Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*, HAE), w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Oceny wiarygodności randomizowanego badania klinicznego włączonego do przeglądu przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook. Badanie jednoramienne oceniono za pomocą skali NICE a badania wtórne oceniono za pomocą skali AMSTAR.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 r. oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 30 października 2023 roku. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.



W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy:

- 4 przeglądy systematyczne bez metaanalizy, spełniające kryteria kwalifikacji:
  - Hwang 2019 - ocena farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lanadelumabu wśród pacjentów z rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego,
  - Nicola 2019 - porównanie produktów leczniczych (w tym lanadelumabu), zatwierdzonych oraz testowanych w leczeniu HAE,
  - Syed 2019 - charakterystyka oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu wśród pacjentów z HAE,
  - Beard 2022 - ocena korzyści i negatywnych skutków związanych z interwencjami stosowanymi w celu długoterminowego zapobiegania napadom HAE u osób z HAE typu I, typu II lub typu III,
- 8 pełnotekstowych publikacji odnoszących się do badań pierwotnych:
  - badanie o akronimie HELP (NCT02586805):
    - Banerji 2018 - publikacja główna do badania HELP, zawierająca protokół, wyniki skuteczności i bezpieczeństwa oraz oceny jakości życia,
    - Lumry 2021 - publikacja pełnotekstowa prezentująca wyniki dotyczące oceny jakości życia związanej ze zdrowiem,
    - Johnston 2021 - publikacja pełnotekstowa prezentująca wyniki analizy podgrup ze względu na wiek, masę ciała, rodzaj HAE i historię ataku krtani,
    - Riedl 2020 - publikacja pełnotekstowa prezentująca ocenę czasu do wystąpienia efektu i długoterminowej skuteczności lanadelumabu na podstawie wyników eksploracyjnych,
  - badanie o akronimie HELP OLE (NCT02741596):
    - Riedl 2017 - publikacja zawierająca protokół badania HELP OLE oraz wstępne wyniki,
    - Banerji 2022 - publikacja pełnotekstowa prezentująca finalne wyniki długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa,
    - Lumry 2023 - publikacja pełnotekstowa zawierająca ocenę wpływu długotrwałego leczenia lanadelumabem na jakość życia pacjentów,
  - badanie DX-2930-02 (NCT02093923):
    - Banerji 2017 - publikacja główna do badania DX-2930-02, zawierająca protokół, wyniki skuteczności i bezpieczeństwa,
- 9 badań obserwacyjnych lanadelumabu w profilaktyce napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w tym:
  - prospektywne badanie obserwacyjne CHOPIN przeprowadzone w Polsce dotyczące pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.122, opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego (Kucharczyk 2024),
  - 2 badania opublikowane w czasopiśmie recenzowanych przeprowadzonych na terenie Niemiec (Buttgereit 2021) i Rosji (Latysheva 2023),
  - 6 badań opublikowanych w 7 abstraktach konferencyjnych: 4 badania przeprowadzone na terenie Europy, w krajach innych niż Polska (Bouillet 2020, Dorr 2021, Mar-

tinez-Saguer 2020a, Tachdjian 2024) oraz 2 badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie (w tym badanie EMPOWER: Bernstein 2024, Busse 2022, Tachdjian 2024 oraz badanie Soteres 2023).

Dodatkowo włączono abstrakty doniesień konferencyjnych (n=28) prezentujących dodatkowe lub uaktualnione wyniki do badań HELP oraz HELP OLE: Banerji 2018a, Banerji 2019, Banerji 2020, Banerji 2020a, Banerji 2021, Busse 2019, Busse 2020, Bernstein 2018, Cicardi 2019, Craig 2022, Jacobs 2019, Jain 2019, Johnston 2018, Johnston 2018a, Lumry 2018, Lumry 2019, Maurer 2018, Maurer 2018a, Maurer 2019, Maurer 2021, Paes 2021, Riedl 2019, Riedl 2020, Riedl 2020a, Riedl 2021, Staubach 2019, Tachdjian 2018, Zanichelli 2018.

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

Co istotne, niniejsza analiza uwzględnia dane dotyczące skuteczności i profilu bezpieczeństwa leczenia lanadelumabem w populacji pacjentów zgodnej z pierwotnym założeniem do kwalifikowania do programu lekowego pacjentów, u których wystąpiły co najmniej 2 napady HAE w ciągu ostatniego półrocza. Poprzednie zapisy programu lekowego dotyczyły szerszej populacji niż populacja aktualnie objęta kryteriami włączenia. W związku z powyższym wyniki przedstawione dla populacji dotyczącej 2 napadów w ciągu ostatniego półrocza zawierają również niezbędne informacje potrzebne do oceny wyników w populacji pacjentów z co najmniej 6 napadami w ciągu ostatniego półrocza.

### **Wyniki przeglądu badań wtórnych**

Skuteczność i bezpieczeństwo lanadelumabu w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*, HAE) oceniono na podstawie 4 przeglądów systematycznych bez metaanaliz.

Na podstawie włączonych opracowań stwierdzono, że stosowanie lanadelumabu w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego odpowiada za zmniejszenie ryzyka wystąpienia ataku HAE, szczególnie wśród pacjentów, u których stosowano dawkowanie w postaci 300 mg podawanych co 2 tygodnie. Wywnioskowano także, że terapia lanadelumabem w dawkach 300 mg co 2 tygodnie oraz 300 mg co 4 tygodnie istotnie wydłuża czas bez ataku HAE. Dodatkowo, leczenie lanadelumabem istotnie podnosi jakość życia chorych. Wśród najczęściej spotykanych zdarzeń niepożądanych wynikających z zastosowanej terapii odnotowuje się występowanie bólu w miejscu wstrzyknięcia, bólu głowy i rumienia w miejscu wstrzyknięcia, natomiast jako najczęściej odnotowywane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowuje się ból, rumień oraz zasinienie w miejscu wstrzyknięcia.

### **Wyniki przeglądu badań pierwotnych**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i zakwalifikowano do analizy dwa randomizowane badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*, HAE) - HELP i DX-2930-02 oraz fazę rozszerzoną badania HELP - HELP OLE, prezentującą wyniki długotrwałego stosowania lanadelumabu.

#### Badanie o akronimie HELP

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno wiarygodne, pełnotekstowe, międzynarodowe, wielośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem *Hereditary Angioedema Long-term Prophylaxis - HELP* (NCT02586805), porównujące efektywność kliniczną lanadelumabu względem placebo w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II. Próba charakteryzowała się wysoką jakością i niskim ryzykiem błędów systematycznych, ocenianym zgodnie z narzędziem *Cochrane Collaboration*,

a większość włączonej populacji spełniała kryteria programu lekowego odnośnie liczby i ciężkości ataków.

Po etapie skryning u chorych uczestniczyli w 4-tygodniowym okresie wprowadzającym (ang. *run-in*), w czasie którego określano wyjściową częstość ataków choroby. Następnie w wyniku randomizacji chorych przydzielano do grup otrzymujących lanadelumab lub placebo w stosunku 2:1. Pacjenci przydzieleni do ramienia leczenia aktywnego byli rozdzielani w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących lanadelumab w dawce 150 mg co 4 tygodnie, 300 mg co 4 tygodnie lub 300 mg co 2 tygodnie. W niniejszej analizie uwzględniono wyniki wyłącznie dla grup chorych otrzymujących lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie lub w dawce 300 mg co 4 tygodnie, ponieważ jest to dawkowanie zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Okres leczenia aktywnego po randomizacji trwał 26 tygodni.

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

W trakcie okresu obserwacji odnotowano:

- **istotne zmniejszenie liczby ataków HAE na miesiąc** - dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: MD = -1,71 (95% CI: -2,09; -1,33),  $p < 0,001$  (RR=0,13 [95% CI: 0,07; 0,24],  $p < 0,001$ ); dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: MD = -1,44 (95% CI: -1,84; -1,04),  $p < 0,001$  (RR=0,27 [95% CI: 0,18; 0,41],  $p < 0,001$ ). **Wyniki te potwierdzają analizy w podgrupach wyróżnionych z uwagi na: stosowanie rutynowego leczenia zapobiegawczego przed włączeniem do badania oraz liczbę ataków HAE odnotowaną w okresie wprowadzającym (ang. *run-in*),**
- **istotne zmniejszenie liczby ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego** - dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: MD = -1,43 (95% CI: -1,78; -1,07),  $p < 0,001$  (RR=0,13 [95% CI: 0,07; 0,25],  $p < 0,001$ ); dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: MD = -1,21 (95% CI: -1,58; -0,85),  $p < 0,001$  (RR=0,26 [95% CI: 0,16; 0,41],  $p < 0,001$ ),
- **istotne zmniejszenie liczby ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego** - dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: MD = -1,01 (95% CI: -1,32; -0,71),  $p < 0,001$  (RR=0,17 [95% CI: 0,08; 0,33],  $p < 0,001$ ); dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: MD = -0,89 (95% CI: -1,20; -0,58),  $p < 0,001$  (RR=0,27 [95% CI: 0,16; 0,46],  $p < 0,001$ ),
- **istotne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie**, zdefiniowanej jako zmniejszenie częstości ataków HAE w stosunku do wartości obserwowanej w trakcie okresu wprowadzającego (ang. *run-in*), odpowiednio o:
  - $\geq 50\%$  - dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: RB=3,06 (95% CI: 1,96; 4,76), NNT=2 (95% CI: 2; 2),  $p < 0,0001$ ; dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: RB=3,06 (95% CI: 1,97; 4,76), NNT=2 (95% CI: 2; 2),  $p < 0,0001$ ,
  - $\geq 70\%$  - dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: RB=9,11 (95% CI: 3,56; 23,33), NNT=2 (95% CI: 2; 2),  $p < 0,0001$ ; dla porównania

lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: RB=7,78 (95% CI: 3,00; 20,17), NNT=2 (95% CI: 2; 3),  $p<0,0001$ ,

- $\geq 90\%$  - dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: RB=13,67 (95% CI: 3,45; 54,20), NNT=2 (95% CI: 2; 3),  $p<0,0002$ ; dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: RB=11,31 (95% CI: 2,81; 45,45), NNT=2 (95% CI: 2; 4),  $p<0,0006$ ,
- **istotne zwiększenie odsetka pacjentów bez ataków HAE w ocenianym okresie** - dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: RB=18,22 (95% CI: 2,51; 132,15), NNT=3 (95% CI: 2; 5),  $p<0,0041$ ; dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: RB=12,72 (95% CI: 1,70; 95,01), NNT=4 (95% CI: 3; 10),  $p=0,0132$ ,
- **istotne zwiększenie liczby dni bez ataków HAE** - dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: średnio 27,3 (SD: 1,3) dni/miesiąc bez ataku HAE vs 22,6 (SD: 4,4) dni/miesiąc, MD=4,7 (95% CI: 3,2; 6,2),  $p<0,001$ ; dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: 26,9 (SD: 1,3) dni/miesiąc vs 22,6 (SD: 4,4) dni/miesiąc, MD=4,3 (95% CI: 2,8; 5,8),  $p<0,001$ ,
- **istotne statystycznie zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia ataków HAE o charakterze:**
  - obrzęku jamy brzusznej - dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: 33,3% vs 85,4%, RR=0,39 (95% CI: 0,23; 0,68), NNT=2 (95% CI: 2; 4),  $p<0,0008$ ; dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: 58,6% vs 85,4%, RR=0,69 (95% CI: 0,49; 0,96), NNT=4 (95% CI: 3; 18),  $p=0,0260$ ,
  - obrzęku obwodowego - dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: 33,3% vs 90,2%, RR=0,37 (95% CI: 0,21; 0,64), NNT=2 (95% CI: 2; 3),  $p<0,0003$ ; dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: 41,4% vs 90,2%, RR=0,46 (95% CI: 0,29; 0,72), NNT=3 (95% CI: 2; 4),  $p=0,0006$ ,
- ataki HAE o charakterze obrzęku krtani odnotowywano rzadziej w grupach leczonych lanadelumabem jednak różnice względem placebo nie były istotne statystycznie, odpowiednio dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: 11,1% vs 19,5%, RR=0,57 (95% CI: 0,17; 1,96),  $p=0,3714$  i dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: 3,4% vs 19,5%, RR=0,18 (0,02; 1,34),  $p=0,0932$ ,
- **istotne zmniejszenie liczby ataków HAE zagrażających życiu (ang. *high-morbidity*) (ciężkie, obrzęk krtani, istotne hemodynamicznie, wymagające hospitalizacji)** - dla lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: MD = -0,19 (95% CI: -0,30; -0,07),  $p=0,001$  (RR=0,15 [95% CI: 0,04; 0,65],  $p=0,01$ ); dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: MD = -0,19 (95% CI: -0,30; -0,08),  $p<0,001$  (RR=0,14 [95% CI: 0,03; 0,58],  $p=0,007$ ),
- **istotne zmniejszenie odsetka chorych wymagających zastosowania jakiegokolwiek rodzaju leczenia ratunkowego w czasie ataku HAE** - dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: RR=0,46 (95% CI: 0,30; 0,70), NNT=2 (95% CI: 2; 3),  $p<0,0003$ ; dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: RR=0,57 (95% CI: 0,41; 0,79), NNT=3 (95% CI: 2; 5),  $p<0,0008$ ,
- **istotne zmniejszenie odsetka chorych wymagających zastosowania jakiegokolwiek leczenia wspomagającego w czasie ataku HAE** - dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: RR=0,12 (95% CI: 0,02; 0,84), NNT=4 (95% CI: 3; 9),  $p=0,0331$ ; dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: RR=0,22 (95% CI: 0,05; 0,89), NNT=5 (95% CI: 3; 13),  $p=0,0340$ ,



- skrócenie średniego czasu trwania ataku HAE - dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: 26,6 (SD: 22,73) godzin vs 33,5 (SD: 23,41) godzin, MD=6,9 (95% CI: -21,2; 7,4), p=0,330 (różnice nieistotne statystycznie); dla lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: 26,0 (SD: 21,10) godzin vs 33,5 (SD: 23,41) godzin, MD = -7,4 (95% CI: -19,5; 4,7), p=0,222 (różnice nieistotne statystycznie),
- istotną **poprawę jakości życia** ocenianą poprzez zmianę całkowitego wyniku kwestionariusza *Angioedema Quality of Life* (AE-QoL) - dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: MD = -16,57 (95% CI: -28,53; -4,62), p=0,003; dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: MD = -12,66 (95% CI: -24,51; -0,80), p=0,03,
- istotne **zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania istotnej klinicznej poprawy jakości życia** tj. poprawy jakości życia rozumianej jako zmniejszenie punktacji o 6 lub więcej w ogólnym wyniku kwestionariusza AE-QoL - dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: OR=7,20 (95% CI: 2,22; 23,37), p=0,001, NNT=3 (95% CI: 2; 5); dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: OR=2,91 (95% CI: 1,05; 8,10), p=0,04, NNT=4 (95% CI: 3; 44).

W porównaniu do placebo lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie charakteryzował się:

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

W grupie lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie odniesieniu do placebo zaobserwowano:

- brak istotnych różnic w częstości występowania jakichkolwiek TEAEs, TEAEs związanych z leczeniem, a także ciężkich i takich, które prowadziły do przerwania leczenia,
- brak znamienych różnic w częstości występowania poszczególnych TEAEs oraz poszczególnych TEAEs związanych z leczeniem,
- brak istotnych różnic we wszystkich analizowanych w ramach oceny immunogenności punktach końcowych.

#### Badanie o akronimie HELP OLE

Odnaleziono także informację o prowadzonej fazie wydłużonej badania HELP, w której chorzy otrzymywali leczenie bez zaślepienia, HELP OLE (NCT02741596), dla której opublikowano protokół badania oraz wyniki opisane w publikacjach pełnotekstowych i abstraktach doniesień konferencyjnych.

W ramach badania oceniano długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność stosowania lanadelumabu w dawce 300 mg podawanego co 2 tygodnie. Do badania włączono 212 pacjentów, z czego 109 pacjentów ukończyło wcześniej badanie HELP (populacja *rollover*) a 103 pacjentów nie brało udziału w badaniu HELP (populacja *non-rollover*). Od czasu początkowego opisu projektu badania wprowadzono zmianę w protokole, która wiązała się z wydłużeniem okresu leczenia z 324. dni do 924. dni (132 tygodnie kalendarzowe lub 33 miesiące). Okres leczenia był zakończony wizytą kontrolną pod koniec

4-tygodniowego okresu obserwacji (w 952. dniu/136 tygodniu) lub w ciągu 4 tygodni od ostatniego leczenia w przypadku pacjentów, którzy przedwcześnie przerwali badanie.

- Średnia liczba ataków HAE

Zarówno liczba ataków HAE ogółem, a także liczba ataków wymagających leczenia ratunkowego oraz liczba ataków o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, uległy znacznemu zmniejszeniu podczas terapii lanadelumabem prowadzonej w ramach badania HELP OLE. W okresie leczenia nasilenie napadu HAE było umiarkowane u 34,0% pacjentów i ciężkie u 20,1%. Leczenie lanadelumabem zmniejszyło średnią częstość napadów HAE na miesiąc o 87,4% w porównaniu z wartością wyjściową (92,4% w przypadku grupy *rollover*, 82,0% w przypadku *non-rollover*). Wyraźne zmniejszenie odnotowano również w częstości ataków wymagających natychmiastowego leczenia (93,4%), umiarkowanych lub ciężkich ataków (84,3%) oraz ataków zagrażających życiu (96,5%). U większości pacjentów (96,6%) w okresie leczenia zmniejszyła się częstość napadów HAE o  $\geq 50\%$ ; u 75,5% pacjentów uzyskano zmniejszenie o  $\geq 90\%$ . Warto zauważyć, że średni miesięczny wskaźnik ataków (SD) wynoszący 3,1 (2,7) na początku badania zmniejszył się do 0,4 (0,9) w ciągu miesiąca od rozpoczęcia leczenia.

Podobnie jak w przypadku całej analizowanej populacji, lanadelumab w dużym stopniu zmniejszał częstość ataków HAE w porównaniu do okresu sprzed leczenia w podgrupie chorych w wieku od 12 do <18 lat, zarówno w grupie *rollover* (zmniejszenie o 88,9% [SD: 11,27]), jak i w grupie *non-rollover* (zmniejszenie o 96,7% [SD: 6,37]). Również w podgrupach chorych wyróżnionych względem wyjściowej liczby ataków efekt lanadelumabu był wyraźny: odnotowano zmniejszenie ich częstości o przynajmniej 90%. Wczesniejsze stosowanie rutynowego leczenia zapobiegawczego nie wpływało na efektywność lanadelumabu - zmniejszenie częstości występowania ataków w ciągu miesiąca było podobne w grupie otrzymującej profilaktykę oraz w grupie nie otrzymującej profilaktyki: średnio o 77,1% vs 91,4%, mediana zmniejszenia 97,0% vs 98,8%.

- Chorzy pozostający wolni od ataków HAE

Po podaniu pierwszej dawki lanadelumabu (etap regularnego dawkowania w przypadku pacjentów *rollover*) atak nie wystąpił przez okres  $\geq 6$  i  $\geq 12$  miesięcy u odpowiednio 81,8% i 68,9% pacjentów. U 37,1% pacjentów nie wystąpiły ataki przez cały okres badania HELP OLE. Pacjenci byli wolni od ataku średnio przez 97,7% (6,0%) dni leczenia, a średni czas trwania okresu wolnego od ataku wynosił 14,8 miesiąca (415,0 dni). Średni maksymalny czas trwania okresu wolnego od ataku wynosił 19,4 miesiąca (543,1 dnia).

- Ocena jakości życia

Wyjściowe wyniki oceny jakości życia były nieco wyższe w każdej z rozpatrywanych domen kwestionariusza AE-QoL w grupie *non-rollover*, co świadczyło o gorszej wyjściowo jakości życia w tej podgrupie niż wśród chorych *rollover*. W obu grupach odnotowano poprawę jakości życia, zarówno w kategorii ogólnej, jak i w poszczególnych ocenianych domenach, przy czym efekt poprawy jakości życia był wyraźnie wyższy w grupie *non-rollover*: -9 (SD: 17) vs -23 (SD: 18) dla wyniku ogólnego (*rollover* vs *non-rollover*) oraz dla oceny funkcjonowania, oceny zmęczenia/nastroju, lęku/wstydu oraz dla oceny odżywienia.

W 52. tygodniu badania, 87,4% pacjentów *rollover* i 95,7% pacjentów *non-rollover* odnotowało łączny wynik w skali AECT wynoszący 10 lub wyższy, co wskazuje, że czuli, że ich choroba jest pod kontrolą. Co więcej, 37/83 (44,6%) pacjentów *rollover* i 38/74 (51,4%) pacjentów *non-rollover* miało maksymalny łączny wynik AECT wynoszący 16 podczas wizyty kończącej badanie.

Średnie (SD) wyniki w skali HADS odnoszące się do całkowitego lęku i depresji dla pacjentów *rollover* wynosiły odpowiednio 6,0 (4,0) i 3,0 (2,8) na początku badania; w związku z tym nie stwierdzono lęku ani depresji. Całkowite wyniki dla pacjentów *rollover* poprawiły się nieznacznie do 4,6 (4,7) podczas wizyty kończącej badanie i były stabilne w czasie w przypadku depresji, że średnimi wynikami waha-



jącymi się od 2,6 do 3,3. Średnie wyniki wyjściowe dla pacjentów *non-rollover* wskazywały na normalny lub łagodny poziom lęku (7,1 [4,1]) i normalny poziom depresji (3,5 [3,1]). Średni całkowity wynik lęku w przypadku pacjentów *non-rollover* spadł do 4,6 (3,9) podczas wizyty kończącej badanie, co wskazuje na nieznaczną poprawę, ale utrzymujący się normalny poziom lęku. Wynik depresji również nieznacznie spadł do 2,6 (3,6). W porównaniu z wartością wyjściową, odsetek pacjentów *non-rollover* z łagodnym do ciężkiego lęku zmniejszył się podczas wizyty kończącej badanie, a odsetek z normalnym poziomem lęku wzrósł.

Podczas wizyty kończącej badanie, wyniki w kwestionariuszu TSQM-9 wskazywały, że pacjenci mieli wysoki poziom zadowolenia w odniesieniu do skuteczności leczenia (średni wynik [SD]: 94,3 [10,9] u pacjentów *rollover*, 91,7 [14,7] u pacjentów *non-rollover*), uznali leczenie za wygodne (86,5 [17,7] u pacjentów *rollover*, 83,0 [18,5] u pacjentów *non-rollover*) i byli zadowoleni ze swoich leków (91,5 [13,5] u pacjentów *rollover*, 89,0 [16,8] u pacjentów *non-rollover*). Doskonałą odpowiedź na leczenie, na co wskazuje *Global Impression of Treatment Response*, zgłosiło 140/178 (78,7%) pacjentów i 150/182 (82,4%) badaczy podczas wizyty kończącej badanie.

Średnie (SD) wyjściowe wyniki kwestionariusza EQ-5D-5L były wysokie, zarówno dla pacjentów *rollover* (0,85 [0,19]), jak i pacjentów *non-rollover* (0,85 [0,16]), a oceny w wizualnej skali analogowej wynosiły odpowiednio 83,1 (16,9) i 81,3 (14,5), co wskazuje na dobry ogólny stan zdrowia. Nie stwierdzono różnic w wynikach EQ-5D-5L podczas wizyty kończącej badanie. Większość pacjentów nie zgłaszała żadnych problemów z poruszaniem się, samoopieką, wykonywaniem codziennych czynności, bólem/dyskomfortem i lękiem/depresją w całym badaniu.

Wyniki w skali SF-12v2 w zakresie komponentów psychicznych i fizycznych pozostały stabilne w trakcie badania, zarówno dla pacjentów *rollover*, jak i pacjentów *non-rollover*. Od wartości wyjściowej do wizyty kończącej badanie, średnie wyniki komponentów fizycznych i psychicznych wahały się od 49,6 do 52,0 i od 48,7 do 51,2 w przypadku pacjentów *rollover* i od 47,1 do 53,8 i od 50,1 do 53,3 w przypadku pacjentów *non-rollover*. Średnia (SD) zmiana wyniku komponentu psychicznego od wartości początkowej do wizyty kończącej badanie wyniosła 1,7 (9,7) dla pacjentów *rollover* i 2,2 (8,3) dla pacjentów *non-rollover* a średnia (SD) zmiana wyniku komponentu fizycznego wyniosła 2,1 (7,9) w przypadku pacjentów *rollover* i 3,8 (7,6) w przypadku pacjentów *non-rollover*.

Wyniki WPAI-GH zmniejszyły się od wartości wyjściowej do wizyty kończącej badanie, co wskazuje na zwiększoną wydajność i aktywność pracy. W przypadku pacjentów *rollover* utrata aktywności, niezdolność do pracy, ogólna niezdolność do pracy i czas nieobecności w pracy zmniejszyły się o 1,6% do 6,1% w stosunku do wartości wyjściowej do wizyty kończącej badanie. W przypadku pacjentów *non-rollover* utrata wartości aktywności, niezdolność do pracy, ogólna niezdolność do pracy zmniejszyły się o 8,8% do 10,2%, podczas gdy czas nieobecności w pracy wzrósł o 1,2%.

- Ocena bezpieczeństwa

W momencie odcięcia danych dla analizy interim badania HELP OLE, 212 chorych (109 w grupie *rollover* oraz 103 w grupie *non-rollover*) otrzymało lanadelumab i 186 (87,7%) pozostawało w badaniu. Ogółem, 193 (91%) chorych otrzymywało leczenie przez przynajmniej 12 miesięcy oraz 27 (12,7%) otrzymywało lek przez przynajmniej 24 miesiące. W większości przypadków (około 95%), obserwowane zdarzenia niepożądane miały łagodny lub umiarkowany charakter. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym związanych z leczeniem był ból w miejscu iniekcji. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania ogółem raportowano u 8 (3,8%) pacjentów - żadne z nich nie były ciężkie (ang. *serious*). Z kolei ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 9,2% chorych z grupy *rollover* oraz u 5,8% z grupy *non-rollover*. Sześciu pacjentów (2,8%) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, z czego jedno z tych zdarzeń zostało uznane za związane z leczeniem (pokrzywka w miejscu iniekcji). Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych z wiązanych z leczeniem ani zgonów. Przeciwciała skierowane przeciwko lanadelumabowi stwierdzono u 21 (9,9%) chorych, w tym u 6 (2,8%) stwierdzono neutralizujący poziom przeciwciał, ale bez widocznego wpływu na skuteczność prowadzonego leczenia. Dodatkowo w doniesieniu Busse 2020 zaznaczono, że spośród 21/212 (9,9%) chorych w wieku od

12 do <18 lat, u 11 odnotowano 117 zdarzeń niepożądanych związanych z lanadelumabem – żadne z nich nie było ciężkie lub w poważnym stopniu nasilenia.

### Badanie DX-2930-02

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

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

W okresie pomiędzy 8. a 50. dniem badania wszyscy pacjenci z grupy stosującej lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie byli wolni od ataków HAE, podczas gdy wśród chorych z grupy placebo tacy pacjenci stanowili jedynie 27% (w grupie tej odnotowano łącznie 24 ataki HAE. Prawdopodobieństwo braku ataku nie osiągnęło znamienych różnic: RB=0,34 (95% CI: 0,02; 5,49),  $p=0,4494$ ). W grupie pacjentów przyjmujących placebo odnotowano 8 ataków o nasileniu łagodnym, 6 ataków o nasileniu umiarkowanym, 10 ataków o nasileniu ciężkim oraz 22 ataki wymagające leczenia.

Ocena bezpieczeństwa trwała od momentu włączenia chorych do badania aż do zakończenia okresu 120 dni ( $\pm 3$  dni) od podania drugiej dawki leczenia. Populację bezpieczeństwa stanowili wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przypisanego leczenia. W grupie stosującej lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie u liczbowo niższego odsetka pacjentów w porównaniu do grupy placebo odnotowano zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (TEAEs), ataki HAE, ból w miejscu wstrzyknięcia i ból głowy; odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne. Wśród pacjentów z ramienia lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie nie odnotowano jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs), podczas gdy w grupie placebo zdarzenia takie wystąpiły u 38% pacjentów. W grupie placebo raportowano występowanie bólu w miejscu wstrzyknięcia (23% pacjentów), bólu głowy (15% chorych) oraz zaczerwienienia w miejscu podania (15% pacjentów). Nie odnotowano żadnego poważnego (ang. *severe*) zdarzenia niepożądanego, zgonu oraz przerwania udziału w badaniu wynikającego z pojawiających się zdarzeń niepożądanych, jak również przypadków wytworzenia przeciwciał przeciwko stosowanemu leczeniu. U jednego chorego z grupy placebo wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious*) – zapalenie płuc w 87. dniu badania.

### **Wyniki przeglądu efektywności praktycznej**

Do analizy włączono 9 badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności praktycznej lanadelumabu w profilaktyce HAE: 2 badania opublikowane w czasopiśmie recenzowanych, przeprowadzone na terenie Niemiec i Rosji oraz 7 badań opublikowanych w 8 abstraktach konferencyjnych: **badanie CHOPIN** dotyczące pacjentów z HAE leczonych w ramach programu lekowego B.122 w Polsce, 4 badania

przeprowadzone na terenie Europy, w krajach innych niż Polska oraz 2 badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie.

Prospektywne badanie obserwacyjne CHOPIN zostało przeprowadzone w warunkach polskiej praktyki klinicznej. W badaniu oceniono skuteczność praktyczną lanadelumabu w populacji pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.122 (N=16). Dane po 6-miesięczym okresie leczenia (ang. *interim analysis*) jednoznacznie potwierdziły wysoką skuteczność i bezpieczeństwo terapii lanadelumabem w polskiej populacji pacjentów z HAE, a wyniki w tym zakresie są nawet lepsze niż wynikałoby to z badania rejestracyjnego HELP. **W polskiej populacji pacjentów z HAE uzyskano ponad 98% redukcję częstości ataków z 2,63 do 0,05 ataku/4 tygodnie.** Ponadto znaczącej poprawie uległa jakość życia pacjentów mierzona kwestionariuszem AE-QoL, kontrola objawów choroby oraz funkcjonowanie pacjentów. Planowana publikacja wyników badania CHOPIN w czasopiśmie recenzowanym jest przewidziana w Q2/Q3 2024 roku.

Pozostałe zakwalifikowane badania skuteczności praktycznej lanadelumabu przeprowadzone na terenie Europy, Stanów Zjednoczonych i Kanady potwierdzają wysoką skuteczność lanadelumabu w profilaktyce ataków HAE wskazując jednocześnie na znaczącą poprawę jakości życia pacjentów, kontrolę ataków oraz zmniejszenie częstości stosowania leczenia ratunkowego. W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w tym w badaniu CHOPIN, lanadelumab był dobrze tolerowany, a zgłoszone działania niepożądane były o łagodnym nasileniu.

## Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że lanadelumab w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wiąże się z większą skutecznością w porównaniu do braku profilaktyki (placebo). W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu o wysokiej jakości wykazano istotnie wyższą skuteczność kliniczną lanadelumabu w porównaniu do placebo w zapobieganiu nawracających napadów HAE, w tym napadów ciężkich, wymagających leczenia ratunkowego, zagrażających życiu oraz poprawę jakości życia, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Wykazano brak różnic w skuteczności w podgrupach pacjentów wyróżnionych z uwagi na: liczbę ataków HAE przed rozpoczęciem leczenia oraz stosowanie rutynowego leczenia zapobiegawczego.

Wyniki przedłużonej, otwartej fazy badania randomizowanego wskazują na utrzymywanie się skuteczności lanadelumabu, przy zachowanym profilu bezpieczeństwa leku. Leczenie długoterminowe lanadelumabem istotnie wpływa na poprawę jakości życia chorych, zmniejszając objawy choroby i ograniczając jej negatywny wpływ na codzienne funkcjonowanie.

Skuteczność lanadelumabu została potwierdzona w warunkach polskiej praktyki klinicznej w badaniu CHOPIN, które pozwala odpowiedzieć na wątpliwości, co do przełożenia wyników badania randomizowanego na rzeczywistą praktykę kliniczną w Polsce. Stosowanie lanadelumabu w profilaktyce ataków HAE pozwoliło na 98%-ową redukcję częstości ataków z 2,63 do 0,05 ataku/4 tygodnie oraz istotną klinicznie poprawę jakości życia u polskich pacjentów z ciężkimi atakami HAE.

Odnalezione dowody wskazują, że lanadelumab jest wysoce skuteczną technologią w długoterminowej profilaktyce napadów HAE. Lanadelumab jako lek wpisany w 2021 roku na wykaz technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej, odpowiada na niezaspokojone potrzeby kliniczne pacjentów w Polsce z ciężkimi atakami obrzęku naczynioruchowego. Pozwala uzyskać kontrolę objawów choroby oraz istotną poprawę jakości życia chorych, co jest głównym celem terapeutycznym wskazywanym przez aktualne wytyczne praktyki klinicznej.

# 1. Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument Analiza problemu decyzyjnego (APD).



## 2. Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa lanadelumabu (Takhzyro®) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*, HAE), w ramach programu lekowego. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE) typu I lub typu II, w wieku <math>\geq 12</math> lat wymagający wdrożenia leczenia profilaktycznego,</li> <li>udokumentowane, częste występowanie ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego - minimum 2 ataki z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy ((biorąc pod uwagę, że dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest zaliczany do chorób rzadkich, w przypadku których dane kliniczne są mocno ograniczone, to aby dodatkowo ich nie ograniczać, w ramach przeglądu systematycznego włączano badania oceniające populację ogólnie zdefiniowaną, tj. pacjentów z częstym występowaniem ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego w przeszłości, poszukując następnie wyników w podgrupie chorych zdefiniowanej szczegółowymi kryteriami programu lekowego odnośnie liczby i ciężkości objawów w danym okresie czasu).</li> </ul>
Interwencja (I)	<p>Lanadelumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>300 mg co 2 tygodnie (lub 300 mg co 4 tygodnie u pacjentów z małą masą ciała, u których nastąpiło stabilne ustąpienie napadów w trakcie leczenia),</li> </ul>
Komparator (C)	Brak rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków/placebo.
Efekty zdrowotne (O)	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite,</li> <li>liczba i ciężkość ataków HAE, w tym ataków wymagających leczenia ratunkowego,</li> <li>odpowiedź na leczenie,</li> <li>odsetek chorych bez ataków HAE,</li> <li>dni bez ataków HAE oraz czas do pierwszego ataku,</li> <li>liczba ataków HAE zagrażających życiu (ang. <i>high-morbidity attacks</i>),</li> <li>jakość życia.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
Typ badań (S)	<p><u>Opracowania pierwotne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne oraz abstrakty lub plakaty z doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowych danych do publikacji pełnotekstowych.</li> </ul> <p><u>Opracowania wtórne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego.</li> </ul> <p><u>Badania efektywności praktycznej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>jakikolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</li> </ul>

## 3. Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych lanadelumabu w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

### 3.1. Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wtórnych lanadelumabu w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

- Medline (PubMed): do 13.03.2024 r.,
- EMBASE (Embase.com): do 13.03.2024 r.,
- Cochrane Library: do 13.03.2024 r.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- *Center for Reviews and Dissemination*,
- strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym
  - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
  - IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
  - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
  - HAS (*Haute Autorité de Santé*),
  - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (*clinicaltrials.gov*, *clinicaltrialsregister.eu*), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez badaczy zespołu Aestimo, a następnie sprawdzona przez jednego z autorów aktualizacji ██████████. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 9.1). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby ██████████. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów ██████████.



## 3.2. Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli.

Do przeglądu badań wtórnych włączono przeglądy systematyczne (spełniające co najmniej 4 spośród 5 kryteriów Cook'a: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badania, a także pod warunkiem, iż miały zdefiniowane źródła danych oraz strategię wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo lanadelumabu w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Biorąc pod uwagę, że dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest zaliczany do chorób rzadkich, w przypadku których dane kliniczne są mocno ograniczone, to aby dodatkowo ich nie ograniczać, w ramach przeglądu systematycznego włączano badania oceniające populację ogólnie zdefiniowaną, tj. pacjentów z częstym występowaniem ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego w przeszłości, poszukując następnie wyników w podgrupie chorych zdefiniowanej szczegółowymi kryteriami programu lekowego odnośnie liczby i ciężkości objawów w danym okresie czasu.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE) typu I lub II, w wieku <math>\geq 12</math> lat wymagający wdrożenia leczenia profilaktycznego,</li> <li>udokumentowane, częste występowanie ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego - minimum 2 ataki z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy.</li> </ul>	Niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	<p>Lanadelumab (LANA) stosowany w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków HAE zgodnie z ChPL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>300 mg co 2 tygodnie (lub 300 mg co 4 tygodnie u pacjentów z małą masą ciała, u których nastąpiło stabilne ustąpienie napadów w trakcie leczenia),</li> <li>150 mg co 2 tygodnie u pacjentów <math>&lt; 40</math> kg (lub 150 mg co 4 tygodnie u pacjentów, u których nastąpiło stabilne ustąpienie napadów w trakcie leczenia).</li> </ul>	Niespełnienie kryteriów włączenia
Komparator	Brak rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków/placebo	Niespełnienie kryteriów włączenia
Punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite,</li> <li>liczba i ciężkość ataków HAE, w tym ataków wymagających leczenia ratunkowego,</li> <li>odpowiedź na leczenie,</li> <li>chorzy bez ataków HAE,</li> <li>dni bez ataków HAE oraz czas do pierwszego ataku,</li> </ul>	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>liczba ataków HAE zagrażających życiu (ang. <i>high-morbidity attacks</i>),</li> <li>jakość życia,</li> </ul> <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	
Typ badań	<p><u>Opracowania pierwotne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną,</li> <li>badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej,</li> <li>badania obserwacyjne,</li> <li>badania pragmatyczne,</li> <li>badania postmarketingowe,</li> <li>abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych.</li> </ul> <p><u>Badania efektywności praktycznej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>jakikolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których <math>\geq 10</math> pacjentów było leczonych LANA.</li> </ul> <p><u>Opracowania wtórne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania <i>in vitro</i>,</li> <li>badania na zwierzętach,</li> <li>opisy przypadków,</li> <li>serie przypadków dotyczące &lt; 10 pacjentów leczonych LANA,</li> <li>artykuły przeglądowe i poglądowe.</li> </ul>
Stan publikacji	Badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych.	<ul style="list-style-type: none"> <li>raporty badań klinicznych,</li> <li>listy do redakcji.</li> </ul>
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim i polskim.	Publikacje w innych językach niż angielski i polski.

LANA - lanadelumab.

### 3.3. Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza przez jednego z autorów opracowania [REDAKTOR] a następnie sprawdzone wyrywkowo, niezależnie przez drugiego badacza [REDAKTOR] pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

### 3.4. Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Przeprowadzono ocenę jakości badań włączonych do analizy w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (AOTMiT 2016).

Metodykę badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej oceniono za pomocą skali AMSTAR, w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena tendencyjności publikacyjnej, konflikt interesów. Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik <5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥9 pkt. przegląd o wysokiej jakości (AMSTAR).

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego (Aneks 8.4.) opisaną w podręczniku *Cochrane* (Cochrane Handbook).

Do oceny jakości badań jednoramiennych użyto skali NICE, którą przedstawiono w Aneksie 9.5 (skala NICE).

Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (ITT, ACA, PP),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority, equivalent*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytucznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku (Tab. 3).



Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

### 3.5. Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczono za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (ang. *relative risk*, RR), względną korzyść (ang. *relative benefit*, RB) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference*, RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku oraz jeżeli badania charakteryzowałyby się identycznym okresem obserwacji obliczano liczbę pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (NNT, ang. *number needed to treat* lub NNH, ang. *number needed to harm*). W odniesieniu do zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) w

analizie skuteczności przedstawiano wyniki opublikowane w postaci ilorazu ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR), wraz z 95% przedziałem ufności. W przypadku zmiennych ciągłych średnią różnicę (ang. *mean difference*, MD) obliczano na podstawie dostępnych danych.

## 4. Wyniki

Przeszukanie i selekcja abstraktów zostały przeprowadzone w dwóch etapach: agencja AESTIMO przeprowadziła wyszukiwanie opracowań wtórnych i pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa lanadelumabu w populacji chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy do dnia 04.03.2020 roku. Niniejsza analiza stanowi aktualizację przeszukiwania baz danych i selekcję abstraktów, przeprowadzoną dla referencji opublikowanych od 2020 roku włącznie do 13.03.2024 roku.

W ramach pierwszego wyszukiwania baz danych (do 04.03.2020 roku) zidentyfikowano łącznie 232 referencje (n=30 w bazie Pubmed, n=154 w bazie EMBASE i n=48 w bazie Cochrane), z czego dalsza analiza po usunięciu duplikatów (n=62) objęła 170 pozycji. Spośród nich wykluczono 103 badania wtórne i pierwotne po przeglądzie tytułu i abstraktu a z pozostałych referencji odrzucono badania z powodu nieodpowiedniego typu i metodyki (n=12), nieodpowiedniego języka (n=11), nieodpowiednich punktów końcowych (n=5), braku znamion przeglądu systematycznego (n=5), braku nowych danych i informacji (n=2) i nieodpowiedniej populacji pacjentów (n=1). Do analizy włączono 3 przeglądy systematyczne bez metaanalizy, 3 publikacje pełnotekstowe oceniające interwencję wnioskowaną i 25 abstraktów konferencyjnych będących uzupełnieniem publikacji pełnotekstowych.

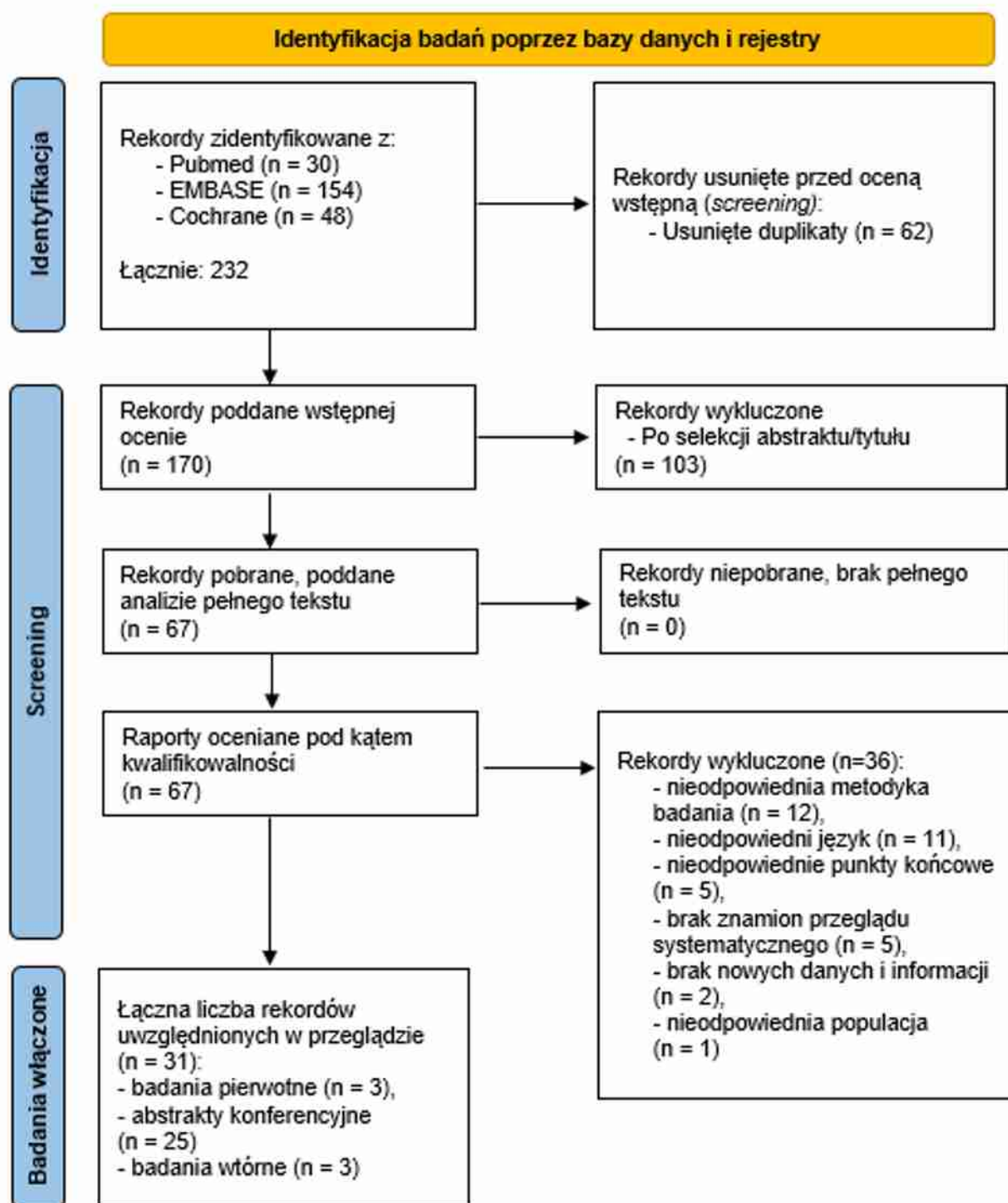
Podczas aktualizacji wyszukiwania odnaleziono łącznie 670 referencji (n=110 w bazie Pubmed, n=482 w bazie EMBASE i n=78 w bazie Cochrane), z czego dalsza analiza po usunięciu duplikatów (n=157) objęła 513 referencji. W pierwszym etapie odrzucono wszystkie badania, które pojawiły się przed 2020 rokiem (n=159). Do dalszej analizy włączono 354 referencje, z czego wykluczono badania, które pochodziły z 2020 roku ale zostały uwzględnione we wstępnej analizie oraz badania niespełniające kryteriów włączenia po przeglądzie abstraktu lub tytułu (n=313). Z pozostałych 41 referencji z dalszej oceny wykluczono 19 referencji, z powodu braku nowych danych i informacji (n=7), braku znamion przeglądu systematycznego (n=6), nieodpowiednich punktów końcowych (n=3), nieodpowiedniej populacji (n=2) i nieodpowiedniego komparatora (n=1). Po aktualizacji wyszukiwania, do niniejszej analizy włączono 1 przegląd systematyczny bez metaanalizy, 5 publikacji pełnotekstowych oceniające interwencję wnioskowaną i 6 abstraktów konferencyjnych będących uzupełnieniem publikacji pełnotekstowych oraz 10 referencji dodatkowych odnoszących się do skuteczności praktycznej interwencji wnioskowanej.

Co istotne, niniejsza analiza uwzględnia dane dotyczące skuteczności i profilu bezpieczeństwa leczenia lanadelumabem w populacji pacjentów zgodnej z pierwotnym założeniem do kwalifikowania do programu lekowego pacjentów, u których wystąpiły co najmniej 2 napady HAE w ciągu ostatniego półrocza. Poprzednie zapisy programu lekowego dotyczyły szerszej populacji niż populacja aktualnie objęta kryteriami włączenia. W związku z powyższym wyniki przedstawione dla populacji dotyczącej 2 napadów w ciągu ostatniego półrocza zawierają również niezbędne informacje potrzebne do oceny wyników w populacji pacjentów z co najmniej 6 napadami w ciągu ostatniego półrocza.

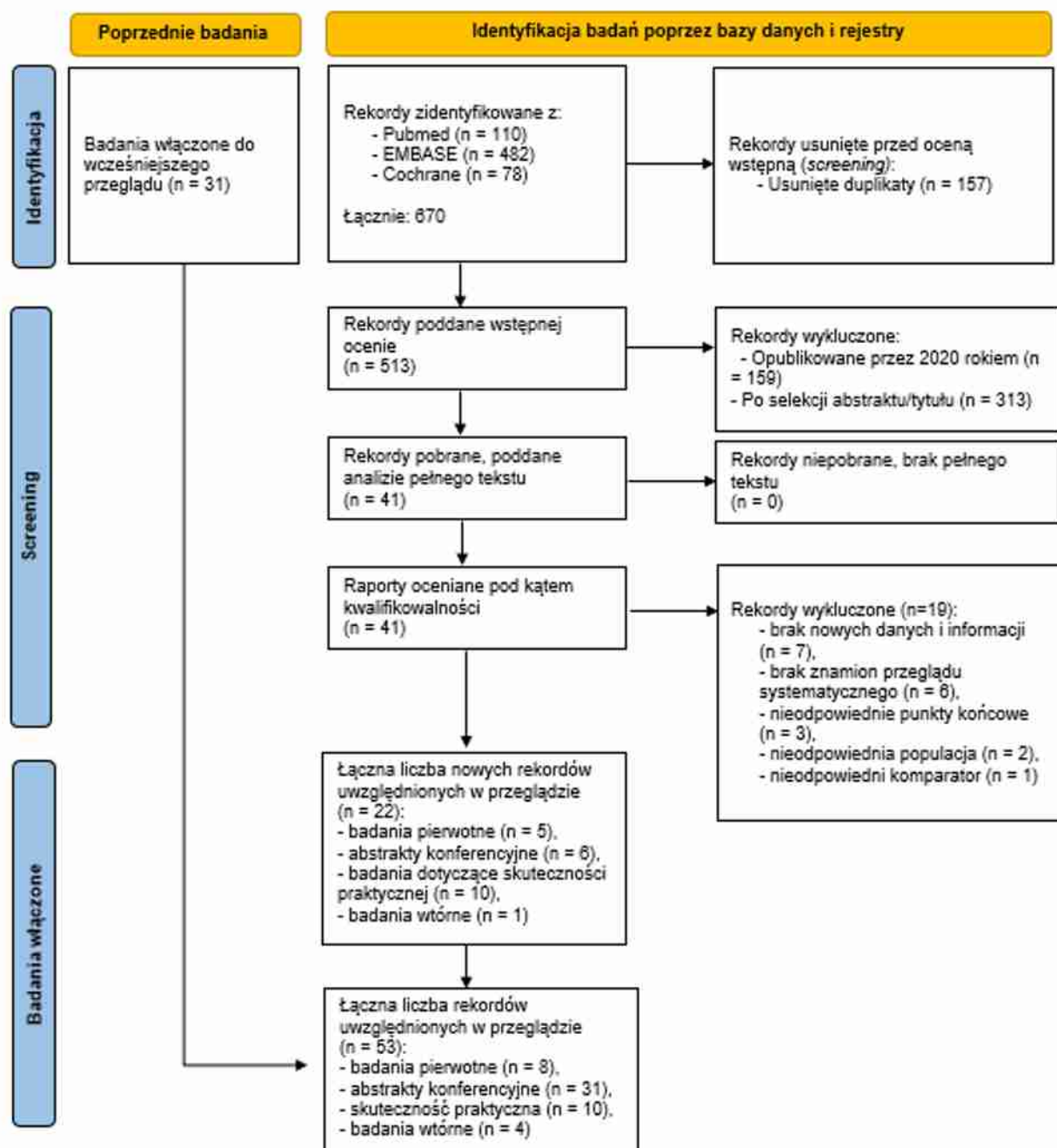
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych przedstawiono na Ryc. 1 (wstępne wyszukiwanie prowadzone przez agencję AESTIMO do dnia 04.03.2020 roku) i Ryc. 2 (aktualizacja wyszukiwania prowadzona do dnia 13.03.2024 roku).



Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania - schemat wyszukiwania według AESTMO w 2020 roku (PRISMA).



Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania - aktualizacja wyszukiwania od 2020 roku włącznie do daty ostatniego wyszukiwania (13.03.2024 r.) (PRISMA).



## 4.1. Wyniki przeglądu badań wtórnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań lanadelumabu w populacji chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*, HAE) oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDAKTOWANO]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby [REDAKTOWANO].

W ramach wstępnego przeszukiwania a następnie aktualizacji systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu w populacji chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*, HAE) do dnia 13.03.2024 r. zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 4 przeglądy systematyczne.

Badania wtórne zakwalifikowane do analizy zestawiono w aneksie 8.9, natomiast badania wykluczone wraz z przyczynami odrzucenia w aneksie 8.10.

### 4.1.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu w populacji chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*, HAE) zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 4 przeglądy systematyczne, spełniające kryteria kwalifikacji:

- Hwang 2019 - ocena farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lanadelumabu wśród pacjentów z rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego,
- Nicola 2019 - porównanie produktów leczniczych (w tym lanadelumabu), zatwierdzonych oraz testowanych w leczeniu HAE,
- Syed 2019 - charakterystyka oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu wśród pacjentów z HAE,
- Beard 2022 - ocena korzyści i negatywnych skutków związanych z interwencjami stosowanymi w celu długoterminowego zapobiegania napadom HAE u osób z HAE typu I, typu II lub typu III.

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

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

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

W przeglądzie Beard 2022 oceniono korzyści i negatywne skutki związane z interwencjami stosowanymi w celu długoterminowego zapobiegania napadom HAE u osób z HAE typu I, typu II lub typu III. Włączono łącznie 15 badań randomizowanych z udziałem dzieci i dorosłych z HAE, u których stosowano leki zapobiegające napadom HAE.

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

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



Tab. 4. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
<p>Hwang 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak.</p>	<p><u>Cel:</u> ocena farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu.</p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> Pub-Med.</p> <p><u>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem:</u> brak danych.</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Porównywane interwencje:</u> lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo (w okresie od 0 do 182 dni).</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia liczba ataków,</li> <li>• średnia liczba ataków wymagających leczenia,</li> <li>• średnia liczba ataków o nasileniu średnim do ciężkiego,</li> <li>• zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.</li> </ul>	<p><u>Włączone badania:</u> W przeglądzie zidentyfikowano 3 opublikowane badania kliniczne: badanie fazy Ia prowadzone na zdrowych ochotnikach (Chyung 2014), badanie fazy Ib (Banerji 2017) oraz badanie RCT III fazy HELP (Banerji 2018); dodatkowo zidentyfikowano fazę otwartą badania HELP (NCT02741596).</p> <p><u>Kluczowe wyniki:</u></p> <p><u>Analiza skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia liczba ataków/4 tyg.: 0,26 (95% CI: 0,14; 0,46) vs 0,53 (95% CI: 0,36; 0,77) vs 1,97 (95% CI: 1,64; 2,36) (HELP),</li> <li>• średnia liczba ataków wymagających leczenia: 0,21 (95% CI: 0,11; 0,40) vs 0,42 (95% CI: 0,28; 0,65) vs 1,64 (95% CI: 1,34; 2,00) (HELP),</li> <li>• średnia liczba ataków o nasileniu średnim do ciężkiego: 0,20 (95% CI: 0,11; 0,39) vs 0,32 (95% CI: 0,20; 0,53) vs 1,22 (95% CI: 0,97; 1,52) (Banerji 2017),</li> </ul> <p><u>Analiza bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TEAEs podczas leczenia lanadelumabem: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ból w miejscu wstrzyknięcia: 42,9%,</li> <li>○ zakażenie wirusowe górnych dróg oddechowych: 23,8%,</li> <li>○ ból głowy: 20,2%,</li> <li>○ rumień w miejscu wstrzyknięcia: 9,5%,</li> <li>○ siniak w miejscu wstrzyknięcia: 7,1%,</li> <li>○ zawroty głowy: 6,0% (Banerji 2017).</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Wnioski:</u> Ciągła terapia lanadelumabem zmniejsza ryzyko ataku HAE. Szczególnie dawkowanie 300 mg co 2 tygodnie zmniejsza częstość ataków, obniża ich ciężkość oraz redukuje potrzebę leczenia ostrych ataków. Wśród najczę-</p>	<p>1/11 pkt.</p> <p>Przeгляд niskiej jakości</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
<p>Nicola 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak.</p>	<p><u>Cel:</u> porównanie produktów leczniczych zatwierdzonych oraz testowanych w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego.</p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed, baza danych clinicaltrials.gov, a także materiały EMA oraz FDA dotyczące rekomendacji odnośnie leków stosowanych w leczeniu HAE.</p> <p><u>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem:</u> od stycznia 2005 roku do stycznia 2019 roku.</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z obrzękiem naczyń ruchowym.</p> <p><u>Porównywane interwencje:</u> interwencje stosowane w leczeniu HAE, zarówno zatwierdzone, jak i te nad którymi trwają obecnie badania.</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> brak danych.</p>	<p>ściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych wynikających z terapii lanadelumabem odnotowuje się ból w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy i rumień w miejscu wstrzyknięcia.</p> <p><u>Włączone badania:</u> W przeglądzie zidentyfikowano badania kliniczne oraz badania w toku dotyczące ocenianych interwencji; w przypadku lanadelumabu wymieniono HELP (Banerji 2018).</p> <p><u>Kluczowe wyniki:</u> Nie przedstawiono szczegółowych danych dla punktów końcowych badania HELP. Zaznaczono jedynie, że lanadelumab wykazał się statystycznie istotnie większą skutecznością we wszystkich ocenianych punktach końcowych (<math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p><u>Wnioski:</u> Leczenie lanadelumabem istotnie poprawia stan zdrowia pacjentów.</p>	<p>3/11 pkt. Przegląd niskiej jakości</p>
<p>Syed 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak.</p>	<p><u>Cel:</u> charakterystyka oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu.</p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> EM-BASE, MEDLINE, PubMed, Dodatkowo przejrano rejestry badań w toku oraz strony internetowe dotyczące poszukiwanej interwencji.</p> <p><u>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem:</u> do 30 września 2019 roku.</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z obrzękiem naczyń ruchowym.</p> <p><u>Porównywane interwencje:</u> lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo.</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia liczba ataków HAE,</li> <li>• odsetek chorych bez ataków HAE,</li> <li>• dni bez ataków HAE,</li> <li>• liczba ataków HAE zagrażających życiu,</li> <li>• jakość życia,</li> </ul>	<p><u>Włączone badania:</u> W przeglądzie przytaczano te same badania, które zidentyfikowano w publikacji Hwang 2019 - dokładnie opisano jedynie badanie HELP.</p> <p><u>Kluczowe wyniki:</u> Przedstawiono wyniki dla średniej liczby ataków opisane już w artykule Hwang 2019, a dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo, dodatkowo przedstawiono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek chorych bez ataków HAE: 44,4% vs 31,0% vs 2,4% (<math>p &lt; 0,001</math> oraz <math>p \leq 0,05</math>),</li> <li>• dni bez ataków HAE: 27,3 vs 26,9 vs 22,6 dni/miesiąc, <math>p &lt; 0,001</math>,</li> <li>• liczba ataków HAE zagrażających życiu/miesiąc: 0,03 vs 0,03 vs 0,22 (RR=0,15, <math>p=0,01</math> oraz RR=0,14, <math>p=0,007</math>, obie dawki vs placebo),</li> </ul>	<p>3/11 pkt. Przegląd niskiej jakości</p>



Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek chorych z minimalnym istotnym klinicznie wzrostem jakości życia (lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo): 80,8% vs 36,8%, OR=7,2, p=0,001.</li> </ul> <p><u>Analiza bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (lanadelumab vs placebo): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ogółem: 59,5% vs 34,1%,</li> <li>○ ból w miejscu wstrzyknięcia: 41,7% vs 26,8%,</li> <li>○ rumień w miejscu wstrzyknięcia: 9,5% vs 2,4%,</li> <li>○ zasinienie w miejscu wstrzyknięcia: 6,0% vs 0,0%.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Wnioski:</u> terapia lanadelumabem w dawkach 300 mg co 2 tygodnie oraz 300 mg co 4 tygodnie istotnie wydłuża czas bez ataku HAE oraz istotnie podnosi jakość życia chorych. Wśród najczęściej pojawiających się zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem odnotowuje się ból, rumień oraz zasinienie w miejscu wstrzyknięcia.</p>	
<p>Beard 2022</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak.</p>	<p><u>Cel:</u> ocena korzyści i negatywnych skutków związanych z interwencjami stosowanymi w celu długoterminowego zapobiegania napadom HAE u osób z HAE typu I, typu II lub typu III.</p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> Cochrane, CENTRAL za pośrednictwem CRSO, Medline, EMBASE, CINAHL EBSCO oraz clinicaltrials.gov i Międzynarodowa Platforma Rejestru Badań Klinicznych Światowej Organizacji Zdrowia (who.int/trialsearch).</p>	<p><u>Populacja:</u> dzieci i pacjenci dorośli z obrzękiem naczynioruchowym typu I, II lub III.</p> <p><u>Porównywane interwencje:</u> avoralstat, berotralstat, podskórny C1-INH, C1-INH pochodzący z osocza, nanofiltrowany C1-INH, rekombinowany ludzki C1-INH, danazol i lanadelumab.</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia liczba ataków HAE,</li> </ul>	<p><u>Włączone badania:</u> włączono 15 badań randomizowanych, obejmujących populację dzieci i pacjentów dorosłych, u których stosowano leki zapobiegające atakom HAE.</p> <p><u>Kluczowe wyniki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wszystkie leki, z wyjątkiem avoralstatu, zmniejszyły liczbę napadów HAE w porównaniu z placebo. W przypadku ataków przełomowych, które wystąpiły pomimo leczenia profilaktycznego, dożylnie i podskórne formy C1-INH i lanadelumabu zmniejszyły nasilenie ataku,</li> <li>• avoralstat, berotralstat, C1-INH (wszystkie postacie) i lanadelumab poprawiały jakość życia w porównaniu z placebo. W czterech badaniach oceniano zmiany nie-</li> </ul>	<p>11/11 pkt.</p> <p>Przegląd wysokiej jakości</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
	<p><u>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem</u>: najpóźniejsza data wyszukiwania to 3 sierpnia 2021 r.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana liczby ataków HAE,</li> <li>• śmiertelność,</li> <li>• działania niepożądane,</li> <li>• poważne działania niepożądane,</li> <li>• jakość życia,</li> <li>• nasilenie ataków przelomowych,</li> <li>• niepełnosprawność.</li> </ul>	<p>pełnosprawności podczas leczenia C1-INH, berotralstatem i lanadelumabem - wszystkie trzy leki zmniejszyły niepełnosprawność w porównaniu z placebo,</p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane, w tym poważne zdarzenia niepożądane, nie występowały częściej niż placebo. We włączonych badaniach nie zgłoszono zgonów.</li> </ul> <p><u>Wnioski:</u> dostępne dane sugerują, że berotralstat, C1-INH (podawany podskórnie, osoczopochodny, nanofiltrowany i rekombinowany), danazol i lanadelumab są skuteczne w zmniejszaniu ryzyka lub częstości występowania napadów HAE. Ponadto C1-INH i lanadelumab zmniejszają nasilenie napadów przelomowych. Avoralstat, berotralstat, C1-INH (wszystkie postacie) i lanadelumab poprawiają jakość życia i nie zwiększają ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym poważnych zdarzeń niepożądanych.</p>	

HAE - obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*); TEAEs - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*); EMA - Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*); FDA - Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*).



## 4.2. Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań lanadelumabu w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*, HAE) oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby ██████████. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby ██████████.

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych przedstawiono na w rozdziale 4.

W ramach wstępnego przeszukiwania a następnie aktualizacji systematycznego wyszukiwania badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu w populacji chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*, HAE) do dnia 13.03.2024 r. do analizy klinicznej włączono 3 badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu (Takhzyro®) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*, HAE):

- badanie o akronimie HELP (NCT02586805):
  - Banerji 2018 - główna publikacja pełnotekstowa wraz z suplementem zawierającym protokół do badania, prezentująca wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa oraz ocenę jakości życia,
  - Lumry 2021 - publikacja pełnotekstowa prezentująca wyniki dotyczące oceny jakości życia związanej ze zdrowiem,
  - Johnston 2021 - publikacja pełnotekstowa prezentująca wyniki dotyczące oceny skuteczności w podgrupach zdefiniowanych ze względu na wiek, masę ciała, rodzaj HAE i historię ataku krtani,
  - Riedl 2020 - publikacja pełnotekstowa prezentująca ocenę czasu do wystąpienia efektu i długoterminowej skuteczności lanadelumabu na podstawie wyników eksploracyjnych,
- badanie o akronimie HELP OLE (NCT02741596):
  - Riedl 2017 - publikacja zawierająca protokół badania HELP OLE oraz wstępne wyniki dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa i jakości życia,
  - Banerji 2022 - publikacja pełnotekstowa prezentująca finalne wyniki długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa,
  - Lumry 2023 - publikacja pełnotekstowa zawierająca ocenę wpływu długotrwałego leczenia lanadelumabem na jakość życia pacjentów,
- Badanie DX-2930-02 (NCT02093923):
  - Banerji 2017 - publikacja główna zawierająca suplement i protokół do badania, prezentująca wyniki skuteczności i bezpieczeństwa.

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

Dodatkowo do analizy włączono abstrakty doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe lub uaktualnione wyniki do badań HELP oraz HELP OLE: Banerji 2018a, Banerji 2019, Banerji 2020, Banerji 2020a, Banerji 2021, Busse 2019, Busse 2020, Bernstein 2018, Cicardi 2019, Craig 2022, Jacobs 2019, Jain 2019, Johnston 2018, Johnston 2018a, Lumry 2018, Lumry 2019, Maurer 2018, Maurer 2018a, Maurer 2019, Maurer 2021, Paes 2021, Riedl 2019, Riedl 2020, Riedl 2020a, Riedl 2021, Staubach 2019, Tachdjian 2018, Zanichelli 2018. W toku wyszukiwania zidentyfikowano również inne abstrakty dotyczące badania HELP, opublikowane po głównej publikacji, które nie zostały opisane - informacje o tych abstraktach z podsumowaniem przyczyn nieuwzględnienia w opisie przedstawiono w załączniku.

Do analizy włączono także 9 badań obserwacyjnych lanadelumabu w profilaktyce napadów HAE, przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w tym:

- prospektywne badanie obserwacyjne CHOPIN - dotyczące pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.122 w Polsce, opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego (Kucharczyk 2024);
- 2 badania opublikowane w czasopismach recenzowanych przeprowadzonych na terenie Niemiec (Buttgereit 2021) i Rosji (Latysheva 2023);
- 6 badań opublikowanych w 7 abstraktach konferencyjnych: 4 badania przeprowadzone na terenie Europy, w krajach innych niż Polska (Bouillet 2020, Dorr 2021, Martinez-Saguer 2020a, Tachdjian 2024) oraz 2 badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie (w tym badanie EMPOWER: Bernstein 2024, Busse 2022, Tachdjian 2024 oraz badanie Soteres 2023).

Badanie pierwotne zakwalifikowane do analizy zestawiono w aneksie 8.7, natomiast badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 8.8.

## **4.2.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy**

### **4.2.1.1. Metodologia badań włączonych do analizy**

W wyniku przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa włączono 3 badania dotyczące stosowania lanadelumabu (Takhzyro®) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*, HAE): dwa badania randomizowane o akronimach DX-2930-02 i HELP oraz badanie będące fazą przedłużoną badania HELP - badanie HELP OLE.

Charakterystykę badań przedstawiono w Tab. 10 i Tab. 11.

#### **4.2.1.1.1. Badanie o akronimie HELP**

Badanie o akronimie HELP (ang. *Hereditary Angioedema Long-term Prophylaxis*, NCT02586805) to randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, w którym

oceniano efektywność kliniczną lanadelumabu względem placebo w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Wyniki kliniczne badania HELP opisano w 4 pełnotekstowych publikacjach - Banerji 2018 (publikacja główna zawierająca protokół badania, wyniki skuteczności i bezpieczeństwa oraz ocenę jakości życia), Lumry 2021, Johnston 2021, Riedl 2020 oraz w licznych abstraktach doniesień konferencyjnych.

Po etapie skринing u, pacjenci uczestniczyli w 4-tygodniowym okresie wprowadzającym (ang. *run-in*), w czasie którego określano wyjściową częstość ataków choroby. U pacjentów, którzy stosowali wyjściowo rutynowe leczenie zapobiegawcze, okres ten był poprzedzony  $\geq 2$  tygodniowym okresem eliminacji leków z organizmu (ang. *wash-out*).

Pacjentów z  $\geq 1$  atakiem choroby w ciągu 4 tygodni, potwierdzonym przez badacza, przydzielano do grup otrzymujących lanadelumab 150 mg/1 ml podawany we wstrzyknięciu podskórnym lub placebo. Pacjenci, u których w okresie wprowadzającym nie stwierdzono  $\geq 1$  ataku choroby potwierdzonego przez badacza, mogli mieć przedłużony okres obserwacji o kolejne 4 tygodnie, w którym wymagano by wystąpiły  $\geq 2$  ataki choroby potwierdzone przez badacza. Jeśli w tym okresie czasu założony warunek został spełniony, pacjenci zostali zrandomizowani do ramienia leczenia aktywnego i rozdzielani w stosunku 1:1:1 do grupy otrzymującej lanadelumab w dawce 150 mg co 4 tygodnie, 300 mg co 2 tygodnie lub 300 mg co 4 tygodnie. W niniejszej analizie uwzględniono wyniki wyłącznie dla grup chorych otrzymujących lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie (e2w) lub w dawce 300 mg co 4 tygodnie (e4w), ponieważ jest to dawkowanie zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

W badaniu zastosowano poprawny sposób randomizacji w stosunku 2:1 do grup otrzymujących lanadelumab lub placebo, z wykorzystaniem systemu IWRS (ang. *Interactive Web-based Randomization System*) stratyfikowanych z zastosowaniem następujących bloków: chorzy nieleczeni vs leżeni (tj. otrzymujący leczenie zgodnie z protokołem badania Banerji 2017), częstość ataków choroby w 4-tygodniowym okresie wprowadzającym (od 1 do  $<2$ , od 2 do  $<3$ ,  $\geq 3$ ). Odtajnienie kodów randomizacyjnych możliwe było: przez sponsora badania dla pojedynczych chorych tylko w przypadku konieczności przeprowadzenia analizy bezpieczeństwa przez komitet oceniający bezpieczeństwo (ang. *Study Safety Committee*, SSC), gdy podejrzewano wystąpienie zdarzeń niepożądanych w ramieniu lanadelumabu, przez badaczy niezwłocznie w przypadku sytuacji zagrażających życiu lub przez badaczy tak szybko jak to możliwe, jeśli wskazywał na to najlepszy interes chorego (badacze mieli nieograniczony i natychmiastowy dostęp do kodów randomizacyjnych za pomocą systemu IWRS).

Wszystkim pacjentom otrzymującym leczenie w ramach uwzględnionych w analizie grup podawano lek co 2 lub 4 tygodnie lub placebo co 2 tygodnie. Chorzy, którym podawano lanadelumab w dawce 300 mg otrzymywali dwa wstrzyknięcia badanego leku o objętości 1 ml w tą samą kończynę górną; podobnie pacjentom z grupy kontrolnej podawano placebo w dwóch wstrzyknięciach każde o objętości 1 ml. Celem utrzymania zaślepienia pacjentów, którzy otrzymywali leczenie co 4 tygodnie, co drugi tydzień podawano placebo. Leczenie ataków choroby było prowadzone zgodnie ze standardami obowiązującymi w danym ośrodku. Możliwe leczenie ataków obejmowało podanie inhibitora C1 dopełniacza, ikatybantu lub ekalan-tydu. W trakcie badania dozwolone było również stosowanie profilaktyki krótkoterminowej ze wskazań medycznych, leczenia chorób współistniejących oraz leczenia występujących zdarzeń niepożądanych.



W etapie skryningu do badania HELP wzięło udział 159 pacjentów, spośród których 33 (20,8%) nie zostało dopuszczonych do etapu randomizacji, w tym 4 (2,5%) osoby z powodu nieosiągnięcia minimalnej liczby ataków choroby w okresie wprowadzającym (ang. *run-in*). Łącznie 125 chorych zostało poddanych randomizacji, w tym 27 pacjentów do grupy otrzymującej lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie, 29 pacjentów do grupy otrzymującej lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie i 41 pacjentów do grupy placebo (w analizach nie uwzględniono lanadelumabu w dawce 150 mg co 4 tygodnie, ponieważ nie jest to dawkowanie zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego, n=29). Wszyscy pacjenci zostali uwzględnieni w analizach skuteczności i bezpieczeństwa. Odpowiednio 25 i 26 pacjentów w grupach otrzymujących lanadelumab i 35 pacjentów w grupie placebo ukończyło pełny okres leczenia. Przerwanie udziału w badaniu związane było z wycofaniem zgody przez pacjenta (odpowiednio n=2, n=1 i n=3 w grupach otrzymujących lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie, lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie i placebo), wycofaniem po decyzji lekarza (n=1 w grupie otrzymującej placebo), występującymi zdarzeniami niepożądanymi (n=2 i n=1 odpowiednio w grupie otrzymującej placebo i lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie) oraz utratą z obserwacji (n=1 w grupie otrzymującej lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie).

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.

Tab. 5. Przeływ pacjentów w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

Etap badania	LANA w dawce 300 mg raz na 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg raz na 4 tygodnie	Placebo
Skrining , n (%)	-	159	-
Niespełnienie kryteriów włączenia	-	24 (15,1%)*	-
Odmowa udziału w badaniu	-	5 (3,1%)*	-
Nieosiągnięcie minimalnej liczby ataków choroby w okresie <i>run-in</i>	-	4 (2,5%)*	-
Randomizacja, n (%)	27	29	41
Pacjenci włączeni do analizy pierwotnej, n (%)	27 (100%)*	29 (100%)*	41 (100%)*
Pacjenci włączeni do analizy bezpieczeństwa, n (%)	27 (100%)*	29 (100%)*	41 (100%)*
Przerwanie udziału w badaniu, n (%)	2 (7,4%)*	3 (10,3%)*	6 (14,6%)*
Pacjenci włączeni do rozszerzonej fazy badania, n (%)	25 (92,6%)	25 (86,0%)	33 (80,5%)*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych; LANA - lanadelumab.



Tab. 6. Podsumowanie interwencji stosowanych w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

	Badanie HELP	
	Lanadelumab	Placebo
<b>Leczenie oceniane</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>lanadelumab podawany podskórnie, 150 mg/1ml w dawkach: 150 mg co 4 tygodnie, 300 mg co 4 tygodnie, 300 mg co 2 tygodnie<sup>1</sup>,</li> <li>wszyscy pacjenci w badaniu otrzymywali wstrzyknięcia co 2 tygodnie, a chorzy, którzy otrzymywali leczenie co 4 tygodnie, co drugi tydzień mieli podawane placebo,</li> <li>każdy z uczestników otrzymał 13 dawek przypisanego leczenia w ciągu 26-tygodni badania,</li> <li>w celu utrzymania zaślepienia każdy z chorych otrzymywał 2 wstrzyknięcia w tę samą kończynę górną tj. pacjenci, którym podawano 300 mg otrzymywali dwa wstrzyknięcia badanego leku o objętości 1 ml, a pacjenci którym podawano 150 mg otrzymywali jedno wstrzyknięcie badanego leku o objętości 1 ml oraz jedno wstrzyknięcie placebo o objętości 1 ml,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>placebo zawierające się z nieaktywne składniki badanego leku (roztwór o pH 6, 0 zawierający 30 mM dwuwodnego fosforanu disodu, 19,6 mM kwasu cytrynowego, 50 mM histydyny, 90mM chlorku sodu, 0,01% polisorbatu 80),</li> <li>wszyscy pacjenci w badaniu otrzymywali wstrzyknięcia co 2 tygodnie,</li> <li>każdy z uczestników otrzymał 12 dawek przypisanego leczenia w ciągu 26-tygodni badania,</li> <li>w celu utrzymania zaślepienia placebo podawano w dwóch wstrzyknięciach każde o objętości 1 ml w tę samą kończynę górną,</li> </ul>
<b>Leczenie dozwolone</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie schorzeń współistniejących z wyjątkiem z zastosowaniem leków określonych jako zabronione,</li> <li>profilaktyka krótkoterminowa ataków HAE, jeśli było to medycznie wskazane,</li> <li>leczenie zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie badania,</li> </ul>	
<b>Leczenie ataków</b>	Leczenie ataków choroby było prowadzone zgodnie ze standardami obowiązującymi w danym ośrodku. Możliwe leczenie: inhibitor C1 dopełniacza, ikatybant lub ekalantyd.	
<b>Leczenie zabronione</b>	Rutynowe leczenie zapobiegawcze, inhibitory konwertazy angiotensyny, egzogenne estrogeny, androgeny, jakiegokolwiek leki/technologie oceniane w badaniach klinicznych.	

HAE - obrzęk naczynioruchowy (ang. *herediatry angioedema*).

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

#### 4.2.1.1.2. Badanie o akronimie HELP OLE

Badanie o akronimie HELP OLE (NCT02741596) było rozszerzeniem badania HELP, randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego III fazy, w którym oceniano efektywność kliniczną lanadelumabu względem placebo w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Rekrutacja do badań prowadzona była w 43 ośrodkach na terenie Ameryki Północnej, Europy i Bliskiego Wschodu. Wyniki kliniczne badania HELP OLE opisano w 3 pełnotekstowych publikacjach - Riedl 2017 (publikacja zawierająca protokół badania i wstępne wyniki), Banerji 2022 i Lumry



2023 (publikacje zawierające finalną ocenę długotrwałego stosowania lanadelumabu) oraz w licznych abstraktach doniesień konferencyjnych.

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

W podgrupie pacjentów, którzy ukończyli badanie HELP (ang. *rollover*) pierwszą dawkę podawano w dniu 0 badania HELP OLE (odpowiadającemu 182. dniu badania HELP), a kolejną dawkę dopiero po pierwszym potwierdzonym przez badacza ataku HAE, który wystąpił nie później niż  $\geq 10$  dni pomiędzy dniem 0 a drugą dawką (odpowiada to dawkowaniu co 2 tygodnie w okresie 350 dni), podczas gdy w podgrupie pacjentów, którzy nie uczestniczyli w badaniu HELP (ang. *non-rollover*) pierwszą dawkę podawano w dniu 0, a następnie co 2 tygodnie. Od czasu początkowego opisu projektu badania wprowadzono zmianę w protokole, która wiązała się z wydłużeniem okresu leczenia z 324. dni do 924. dni (132 tygodnie kalendarzowe lub 33 miesiące). Okres leczenia był zakończony wizytą kontrolną pod koniec 4-tygodniowego okresu obserwacji (w 952. dniu/136 tygodniu) lub w ciągu 4 tygodni od ostatniego leczenia w przypadku pacjentów, którzy przedwcześnie przerwali badanie.

Ponieważ do badania mogli być włączeni również chorzy stosujący aktualnie rutynowe leczenie zapobiegawcze przed atakami HAE, przy braku jasnych wytycznych klinicznych dotyczących zaprzestawania takiej formy leczenia, w badaniu HELP OLE leczenie modyfikowano w oparciu o opinie ekspertów klinicznych. Stosowanie C1-INH możliwe było do 15. dnia, podobnie jak stosowanie androgenów lub leków antyfibrynolitycznych, jednak, jeśli było to konieczne, ich stosowanie mogło być przedłużone o maksymalnie 3 tygodnie po podaniu pierwszej dawki lanadelumabu. Stosowanie C1-INH w ramach profilaktyki krótkoterminowej (przedzabiegowej) było dozwolone.

Leczenie ataków choroby było prowadzone zgodnie ze standardami obowiązującymi w danym ośrodku. Stosowanie C1-INH w ramach leczenia ataków było dozwolone. W trakcie ataku/leczenia ataku kontynuowano podawanie lanadelumabu i wykonywanie czynności opisanych protokołem. Obok wymienionych, zabronione było podawanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, egzogennych estrogenów, androgenów oraz jakichkolwiek leków/technologii ocenianych w badaniach klinicznych.

Tab. 7. Podsumowanie interwencji stosowanych w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP OLE.

Etap badania	Badanie HELP OLE, grupa badana leczona lanadelumabem
Leczenie oceniane	<ul style="list-style-type: none"><li>lanadelumab podawany podskórnie (s.c.) w dawce 300 mg co 2 tygodnie (2 ml),</li><li>każdy z uczestników otrzymał maksymalnie 26 dawek przypisanego leczenia w ciągu badania:</li></ul>



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

#### 4.2.1.1.3. Badanie o akronimie DX-2930-02

Badanie o akronimie DX-2930-02 (NCT02093923) to badanie fazy Ib, randomizowane i podwójnie zaślepienie, w którym oceniano lanadelumab względem placebo u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy. Rekrutacja do badania prowadzona była w 14 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych, Włoszech i Jordanii. Wyniki kliniczne badania opublikowano w 1 pełnotekstowej publikacji - Banerji 2017.

Badanie to miało charakter badania przeprowadzanego metodą wielokrotnej dawki rosnącej (ang. *multiple ascending dose*). Pacjenci byli rozdzielani w stosunku 2:1 do grupy otrzymujących podskórnie lanadelumab w dawce 30 mg, 100 mg, 300 mg i 400 mg lub placebo. Każdy pacjent otrzymywał dwa podania leku lub placebo w odstępie 14 dni (e2w; podanie w 1. i 15. dniu badania). Każdy pacjent otrzymywał wstrzyknięcia leku lub placebo, odpowiednio w 1. i 15. dniu badania, a następnie był obserwowany przez kolejnych 15 tygodni ( $105 \pm 3$  dni). Wizyty kontrolne odbywały się w 2., 4. i 8. dniu po podaniu pierwszej dawki oraz w 16., 18., 22., 29.  $\pm 1$ , 36.  $\pm 1$ , 50.  $\pm 2$ , 64.  $\pm 2$ , 92.  $\pm 3$  i 120.  $\pm 3$  dniu. W protokole badania przewidziano dodatkowe wizyty w celu oceny ostrych ataków HAE (maksymalnie 4 wizyty na pacjenta, nie więcej niż jedna mogła przypadać na okres 36. pierwszych dni od włączenia, chyba że przypadała ona na ten sam dzień co wizyta planowana).

W niniejszej analizie uwzględniono wyniki wyłącznie dla grupy pacjentów otrzymujących lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie, ponieważ jest to dawkowanie zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Zakładano, że każda kohorta będzie obejmowała 6 pacjentów (4 otrzymujących leczenie aktywne oraz 2 z grupy placebo), jednak z uwagi na elastyczny schemat dawkowania zastosowany w próbie możliwe było włączenie do 18 dodat-



kowych pacjentów (12 otrzymujących leczenie aktywne oraz 6 z grupy placebo), celem uzyskania 36 osób leczonych w próbie. Pacjenci mogli być włączeni do próby wyłącznie jeden raz i nie mogli zostać uwzględnieni w innej z kohort. Chorzy, które nie otrzymały obu dawek leku mogli być zastępowane, jednak wciąż prowadzona była u nich ocena w ramach zaplanowanych badań wizyt.

W badaniu DX-2930-02 przeprowadzono randomizację w stosunku 2:1 do grup otrzymujących lanadelumab lub placebo, przydział prowadzono w sposób sekwencyjny, bez zastosowania stratyfikacji z uwagi na częstość lub nasilenie ataków HAE w wywiadzie z wykorzystaniem systemu IWRS (ang. *Interactive Web-based Randomization System*). Badanie było określane jako próba z podwójnym zaślepieniem, które utrzymywano poprzez zastosowanie placebo. Pacjenci przyjmujący lanadelumab w dawce 30 i 100 mg otrzymywali po jednym wstrzyknięciu leku lub jednym wstrzyknięciu placebo w zależności od przydziału do ramienia badania, natomiast przyjmujący lanadelumab w dawce 300 i 400 mg - dwa wstrzyknięcia leku lub placebo w kończynę górną - z uwagi na charakter próby (prowadzonej metodą wielokrotnej dawki rosnącej) nie miało to wpływu na zniesienie zaślepienia. Zaślepienie pacjentów, badaczy oraz personelu badawczego utrzymywano aż do momentu zakończenia zaplanowanego leczenia i zamknięcia bazy danych, natomiast zaślepienie sponsora próby utrzymywano przynajmniej do wizyty kontrolnej w 36. dniu dla ostatniego chorego włączonego do grupy najwyższego dawkowania lanadelumabu (czyli do czasu przeprowadzenia analizy interim). Dopuszczano zniesienie zaślepienia przez sponsora badania z przyczyn bezpieczeństwa.

Łącznie 37 chorych zostało poddanych randomizacji, w tym 5 pacjentów do grupy otrzymującej lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie i 11 pacjentów do grupy placebo. Wszyscy pacjenci zostali uwzględnieni w analizie bezpieczeństwa, natomiast w analizie skuteczności uwzględniono odpowiednio 80% i 100% chorych z grup lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie i placebo. Nie przedstawiono informacji dotyczących utraty pacjentów z badania, jak również przyczyn przedwczesnego zakończenia badania oraz leczenia, jednak na podstawie liczby chorych uwzględnionych w analizach należy sądzić, że nie doszło do takiej utraty.

Tab. 8. Przeływ pacjentów w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie DX-2930-02.

Etap badania	LANA w dawce 300 mg raz na 2 tygodnie	Placebo
Odsetek randomizowanych pacjentów, n	5	11
Pacjenci włączeni do pierwotnej analizy, n (%)*	4 (80%)	11 (100%)*
Pacjenci włączeni do pierwotnej analizy, n (%)*	5 (100%)	11 (100%)

LANA - lanadelumab; \* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa oraz farmakokinetyki i farmakodynamiki leku, jak również ocena immunogenności związanej z wielokrotnymi podaniami podskórnymi leku. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła liczba ataków HAE na tydzień w okresie od 8. do 50. dnia. Predefiniowaną analizę skuteczności dla pierwszorzędowego punktu końcowego wykonano w populacji chorych z grup dwóch najwyższych dawek lanadelumabu (300 i 400 mg) oraz wśród pacjentów z grupy placebo, którzy mieli  $\geq 2$  ataki HAE w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania. Jak podkreślili autorzy publikacji, pozwoliło



to uwzględnić w analizie pacjentów o dużym prawdopodobieństwie wystąpienia  $\geq 1$  ataku HAE w okresie od 8. do 50. dnia. Dodatkowo przeprowadzono analizę skuteczności z wykluczeniem dwóch pacjentów z grupy otrzymującej lanadelumab w dawce 400 mg (pierwszemu z nich przed wykluczeniem z badania podano wyłącznie jedną dawkę przypisanego leczenia, natomiast u drugiego pacjenta już po włączeniu stwierdzono brak spełnienia kryteriów włączenia). Analiza bezpieczeństwa była prowadzona wśród wszystkich chorych włączonych do badania, którym podano przynajmniej jedną dawkę przypisanego leczenia.

Okres aktywnego leczenia wynosił 14 dni (2 dawki leku lub placebo) a okres obserwacji - 120 dni (17 tygodni). Przed rozpoczęciem leczenia przeprowadzono skrining (do 28 dni przed włączeniem pierwszego chorego).

**Tab. 9. Podsumowanie interwencji stosowanych w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie DX-2930-02.**

	Badanie DX-2930-02	
	Lanadelumab	Placebo
<b>Leczenie oceniane</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>lanadelumab w dawkach 30 mg, 100 mg, 300 mg i 400 mg<sup>1</sup>,</li> <li>każda fiołka zawierała 1 ml roztworu składającego się z 100 mg lanadelumabu oraz nieaktywnych składników,</li> <li>oceniany lek podawano we wstrzyknięciu pod-skórnym w kończynę górną,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>placebo zawierające się z nieaktywne składniki badanego leku,</li> <li>placebo podawano we wstrzyknięciu podskórnym w kończynę górną,</li> <li>pacjenci otrzymywali placebo w objętości dopasowanej do objętości lanadelumabu dla danej kohorty badanych,</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>każdy pacjent otrzymywał wstrzyknięcie w dniu 1; kolejną dawkę podawano w dniu 15,</li> <li>po każdym podaniu pacjent był obserwowany przez personel badawczy przez 4 godziny,</li> </ul>	
<b>Leczenie dozwolone</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie schorzeń współistniejących z wyjątkiem z zastosowaniem leków określonych jako zabronione,</li> <li>leczenie zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie badania,</li> <li>interwencje medyczne uznane za konieczne przez badaczy,</li> <li>nie zastosowano ograniczeń żywieniowych, dotyczących przyjmowanych płynów lub aktywności fizycznej,</li> </ul>	
<b>Leczenie ataków</b>	Leczenie ostrych ataków HAE mogło być prowadzone, z wyjątkiem z zastosowaniem leków określonych jako zabronione.	
<b>Leczenie zabronione</b>	Rutynowe leczenie zapobiegawcze HAE (stosowanie C1-INH w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego, atenuowane androgeny, leki antyfibrynolityczne); inhibitory konwertazy angiotensyny, leki zawierające estrogen o wchłanianiu ogólnoustrojowym (tj. antykoncepcja doustna, hormonalna terapia zastępcza), androgeny (np. stanozolol, danazol, oxandrolon, metyltestosteron lub testosterone); jakiegokolwiek leki lub technologie medyczne oceniane w badaniach klinicznych.	

HAE - obrzęk naczynioruchowy (ang. *herediatry angioedema*).

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

Tab. 10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
HELP (NCT02586805)	Wieloośrodkowe, międzynarodowe (41 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Europie i Jordanii)	159	Okres aktywnego leczenia/ obserwacji: 26 tygodni <sup>1</sup> .	Dorośli pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE), typu I i II	Lanadelumab w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie (n=27)  Lanadelumab w dawce 300 mg raz na 4 tygodnie (n=29)	Placebo (n=41)	7,4% (n=2) chorych z grupy przyjmującej lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie, 10,3% (n=3) z grupy przyjmującej lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie i 14,6% (n=6) z grupy placebo. Odsetki pacjentów wycofujących się z poszczególnych przyczyn były zbliżone pomiędzy grupami uwzględnionymi w analizie, a z obserwacji utracono 1 pacjenta z grupy otrzymującej lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie.	RCT, podwójnie zaślepienie, kontrolowane, z grupą równoległą, III faza
HELP OLE (NCT02741596)	Wieloośrodkowe, międzynarodowe (43 ośrodki w Ameryce Północnej, Europie i na Bliskim Wschodzie)	212	Okres aktywnego leczenia/obserwacji: 364 dni leczenia + 4 tygodnie oceny bezpieczeństwa.	Dorośli pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE), typu I i II	Lanadelumab w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie	-	Żaden z pacjentów nie ukończył przedwcześnie leczenia ani nie zakończył udziału w badaniu.	nieRCT, otwarte, jednoramienne



Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
DX-2930-02 NCT02093923	Wieloośrodkowe, międzynarodowe (14 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Włoszech i Jordanii)	37	Okres aktywnego leczenia/obserwacji: 14 dni leczenia + 120 dni obserwacji.	Dorośli pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE), typu I i II	Lanadelumab w dawce 30, 100, 300 i 400 mg raz na dwa tygodnie (n=5)	Placebo (n=11)	-	RCT, podwójnie zaślepione, z grupą równoległą, Ib faza

HAE - dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*).

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

Tab. 11. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego - cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
HELP (NCT02586805)	IIA	Opisane	Tak	<i>superiority</i> <sup>1</sup>	Analiza skuteczności: ITT Analiza bezpieczeństwa: zmodyfikowana ITT	Dyax Corp
HELP OLE (NCT02741596)	IID/6	Opisane	Tak	Brak <sup>2</sup>	Analiza skuteczności: populacja <i>rollover</i> <sup>3</sup> Analiza bezpieczeństwa: populacja <i>rollover</i> oraz <i>non-rollover</i> <sup>4</sup>	Shire Human Genetic Therapies
DX-2930-02 NCT02093923	IIA/5	Opisane	Tak	Brak	Analiza skuteczności <sup>5</sup> Analiza bezpieczeństwa <sup>6</sup>	Dyax Corp

\* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r.

<sup>1</sup> w badaniu HELP zakładano hipotezę wyższości (ang. *superiority*) lanadelumabu nad placebo w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim była ocena redukcji ataków choroby w czasie 26. tygodni okresu leczenia. Oszacowano, iż w celu zapewnienia  $\geq 95\%$  mocy statystycznej wykrycia efektu terapeutycznego  $\geq 60\%$  redukcji ataków choroby do badania należy zakwalifikować 120 pacjentów, tak aby 108 chorych ukończyło próbę (dla  $\alpha=0,025$  w teście jednostronnym; częstość ataków w grupach 1:1:5; zakładając 10% utratę pacjentów); <sup>2</sup> z uwagi na fakt, iż było to badanie jednoramienne, nie zaplanowano hipotezy badawczej; wszystkie wartości p przedstawiono w ramach statystyk opisowych; <sup>3</sup> analiza skuteczności została przeprowadzona w populacji *rollover*; <sup>4</sup> wszyscy pacjenci, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leczenia; wyróżniono dwie populacje chorych: *rollover* (pacjenci, którzy ukończyli badanie HELP) oraz *non-rollover* (pacjenci, którzy nie uczestniczyli w badaniu HELP); <sup>5</sup> predefiniowaną analizę skuteczności dla

pierwszorzędowego punktu końcowego wykonano w populacji chorych z grup dwóch najwyższych dawek lanadelumabu (300 i 400 mg) oraz wśród pacjentów z grupy placebo, którzy mieli  $\geq 2$  ataki HAE w ciągu 3. miesięcy przed włączeniem do badania; dodatkowo przeprowadzono analizę z wykluczeniem dwóch pacjentów; <sup>6</sup> wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali leczenie.



#### **4.2.1.2. Wiarygodność zakwalifikowanych badań**

Ocenę wiarygodności randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie dla randomizowanych, kontrolowanych badań lanadelumabu przedstawione zostały w Tab. 12 i Tab. 13. Badanie HELP oraz badanie DX-2930-02 to poprawnie zaprojektowane badania z randomizacją, które charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego. Z kolei jednoramienne badanie HELP OLE otrzymało 6/8 punktów w skali NICE (ocena w Aneksie 8.5).

Tab. 12. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
HELP	Randomizacja w stosunku 1:2 do grup otrzymujących lanadelumab lub placebo, z wykorzystaniem systemu IWRS z zastosowaniem bloków: choroby nieleczeni vs leczeni (tj. otrzymujący leczenie zgodnie z protokołem badania Bannerji 2017), częstość ataków choroby w 4-tygodniowym okresie prowadzącym (od 1 do <2, od 2 do <3, ≥3).	Odtajnienie kodów randomizacyjnych możliwe było przez sponsora badania dla pojedynczych chorych tylko w przypadku konieczności przeprowadzenia analizy bezpieczeństwa przez komitet oceniający bezpieczeństwo (ang. <i>Study Safety Committee, SSC</i> ), gdy podejrzewano wystąpienie zdarzeń niepożądanych w ramieniu lanadelumabu lub przez badaczy niezwłocznie w przypadku sytuacji zagrażających życiu lub przez badaczy tak szybko jak to możliwe, jeśli wskazywał na to najlepszy interes chorego (badacze mieli nieograniczony i natychmiastowy dostęp do kodów randomizacyjnych za pomocą systemu IWRS).	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.	W badaniu zastosowano zaślepienie badaczy oraz personelu (do momentu zakończenia okresu leczenia); ocena bezpieczeństwa dokonywana była przez niezależną komisję oceniającą (ang. <i>Data Safety Monitoring Board, DSMB</i> ).	Przerwanie udziału w badaniu odnotowano u 7,4% (n=2) chorych z grupy przyjmującej lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie, 10,3% (n=3) z grupy przyjmującej lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie i 14,6% (n=6) z grupy placebo. Odsetki pacjentów wycofujących się z poszczególnych przyczyn były zbliżone pomiędzy grupami uwzględnionymi w analizie, a z obserwacji utracono 1 pacjenta z grupy otrzymującej lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie.	Wyniki badania HELP dla populacji ITT zostały szczegółowo opublikowane - opublikowano wszystkie kluczowe do potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa leku wyniki (nie odnaleziono jedynie wyniku dla liczby ataków wymagających hospitalizacji).	Nie zidentyfikowano innych czynników.
DX-2930-02	Randomizacja w stosunku 2:1 do grup otrzymujących lanadelumab lub	Randomizacja prowadzona w sposób sekwencyjny, bez	Podwójne zaślepienie, które utrzymywano za	W badaniu stosowano zaślepioną ocenę wyników bez-	Nie przedstawiono informacji dotyczących utraty pacjentów z badania, jak również	Wyniki badania zostały szczegółowo opublikowane - opublikowano	Nie zidentyfikowano innych czynników.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
	placebo. Randomizacja prowadzona w sposób sekwencyjny, bez zastosowania czynników stratyfikacji (nie opisano szczegółowo procesu randomizacji) z wykorzystaniem systemu IWRS.	zastosowania czynników stratyfikacji, z wykorzystaniem systemu IWRS.	pomocą stosowanego w badaniu placebo: pacjenci z grup otrzymujących lanadelumab w dawce 30 i 100 mg otrzymywali po jednym wstrzyknięciu leku lub placebo, natomiast chorzy przyjmujący dawkę 300 i 400 mg - dwa wstrzyknięcia leku lub placebo w kończynę górną; zaślepienie pacjentów, badaczy oraz personelu badawczego utrzymywano aż do momentu zakończenia zaplanowanego leczenia i zamknięcia bazy danych, natomiast zaślepienie sponsora utrzymywano przynajmniej do wizyty kontrolnej w 36. dniu dla ostatniego chorego włączonego do grupy najwyższego dawkowania lanadelumabu.	pieczęstwa w okresie obserwacji (ang. <i>blinded medical monitor</i> ).	przyczyn przedwczesnego zakończenia badania oraz leczenia jednak na podstawie liczby chorych uwzględnionych w analizach należy sądzić, że nie doszło do takiej utraty.	wszystkie kluczowe do potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa leku wyniki.	

IWRS - ang. *Interactive Web-based Randomization System*; SSC - Komitet Oceniający Bezpieczeństwo (ang. *Study Safety Committee*); DSMB - ang. *Data Safety Monitoring Board*.

Tab. 13. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
HELP	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
DX-2930-02	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie



### 4.2.1.3. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

#### 4.2.1.3.1. Badanie o akronimie HELP

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

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

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

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

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

Szczegółowe informacje dotyczące kryteriów włączenia i wykluczenia z badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 14. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania włączonego do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
HELP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• udokumentowane rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (typ I lub II), tj. spełnienie wszystkich kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ udokumentowane wywiadem objawy odpowiadające obrazowi klinicznemu HAE (ataki podskórnych lub śluzówkowych obrzęków bez świądu, bez towarzyszącej pokrzywki),</li> <li>○ wyniki badań laboratoryjnych potwierdzające HAE typu I lub II: czynnościowe stężenie C1-INH &lt;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,</li> <li>○ spełnienie przynajmniej jednego z wymienionych: wiek w momencie wystąpienia pierwszego ataku HAE ≤30 lat, wywiad rodzinny odpowiadający występowaniu HAE typu I lub II, stężenie C1q w granicach normy,</li> </ul> </li> <li>• stwierdzenie ≥ 1 ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego potwierdzonego przez badacza w ciągu 4 tygodni okresu wprowadzającego,</li> <li>• ≥12 lat w momencie kwalifikacji,</li> <li>• dowolna płeć,</li> <li>• pacjenci w wieku rozrodczym, aktywni seksualnie muszą stosować antykoncepcję w czasie trwania badania: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ kobiety zdolne do rozrodu muszą wyrazić zgodę na abstynencję lub stosować wysoce skuteczną antykoncepcję począwszy od skringu u do 30 dni po zakończeniu badania. Wysoce skuteczna antykoncepcja obejmuje doustne środka antykoncepcyjne zawierające progesteron hamujące owulację, wkładki domaciczne lub wewnątrzmaciczny system hormonalny,</li> <li>○ kobiety bez możliwości urodzenia dziecka, tj. poddane sterylizacji chirurgicznej (histerektomia, obustronne usunięcie jajników, obustronne podwiązanie jajowodów) lub przynajmniej 12 miesięcy po menopauzie nie muszą stosować antykoncepcji w czasie badania,</li> <li>○ mężczyźni, również poddani sterylizacji chirurgicznej (wazektomia), których partnerki są zdolne do rozrodu muszą wyrazić zgodę na abstynencję lub stosować wysoce skuteczną antykoncepcję począwszy od skringu u do</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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,</li> <li>• którakolwiek z nieprawidłowości w badaniu czynności wątroby: aminotransferaza alaninowa &gt;3 × GGN lub aminotransferaza asparaginianowa &gt;3 × GGN, bilirubina całkowita &gt;2 × GGN (chyba, że podwyższona bilirubina jest rezultatem zespołu Gilberta),</li> <li>• schorzenia pacjenta, które w opinii badacza lub sponsora badania wskazywałyby na narażenie bezpieczeństwa chorego lub wpływ na przestrzeganie zaleceń lekarskich, co wyklucza pomyślny udział w badaniu lub powodowałoby trudności w interpretowaniu wyników,</li> <li>• otrzymywanie inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę lub leków zawierających estrogeny wchłanianych ogólnoustrojowo (np. doustne środki antykoncepcyjne lub hormonalna terapia zastępcza) w ciągu 4 tygodni przed skringiem,</li> <li>• otrzymywanie androgenów (np. stanozolol, danazol, oxandrolon, metyltestosteron lub testosteron) w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem okresu wprowadzającego,</li> <li>• otrzymywanie rutynowego leczenia zapobiegawczego (inhibitor C1, atenuowane androgeny, antyfibrynolityki) w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem okresu wprowadzającego,</li> <li>• 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),</li> <li>• uczestnictwo we wcześniejszych badaniach dotyczących lanadelumabu,</li> <li>• otrzymywanie leku ocenianego w badaniach klinicznych lub stosowanie technologii ocenianych w ramach badań klinicznych w ciągu 4 tygodni przed skringiem,</li> <li>• ciąży lub karmienie piersią.</li> </ul>



Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	60 dni po ostatniej wizycie lekarskiej w czasie badania.	

### 4.2.1.3.2. Badanie o akronimie HELP OLE

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

Tak jak w badaniu HELP, do próby HELP OLE włączano pacjentów obojga płci w wieku  $\geq 12$  lat w momencie kwalifikacji. Wymagano, by pacjenci, mieli udokumentowane rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (typ I lub II) oraz by potwierdzono u nich  $\geq 1$  atak choroby w ciągu 12. tygodni. Do badania nie włączano chorych z innymi typami obrzęku naczynioruchowego, jakimikolwiek nieprawidłowościami czynności wątroby lub z jakimikolwiek schorzeniami, które powodowałyby narażenie bezpieczeństwa chorego lub wpływały na wyniki próby. Wykluczano także kobiety w ciąży lub karmiące piersią, a osoby zakwalifikowane do udziału musiały stosować antykoncepcję w czasie trwania badania.

Tab. 15. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania włączonego do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP OLE.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
HELP OLE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• udokumentowane rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (typ I lub II), tj. spełnienie wszystkich kryteriów:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ udokumentowane wywiadem objawy odpowiadające obrazowi klinicznemu HAE (ataki podskórnych lub śluzówkowych obrzęków bez świądu, bez towarzyszącej pokrzywki),</li> <li>○ wyniki badań laboratoryjnych potwierdzające HAE typu I lub II: funkcjonalne stężenie C1-INH &lt; 40% normy; pacjenci z stężeniem 40-50% normy mogli być włączeni pod warunkiem jednoczesnego wykazania obniżonego stężenia C4 poniżej normy,</li> <li>○ spełnienie przynajmniej jednego z wymienionych: wiek w momencie wystąpienia pierwszego ataku HAE <math>\leq 30</math> lat, wywiad rodzinny odpowiadający występowaniu HAE typu I lub II, prawidłowe stężenie C1q,</li> </ul> </li> <li>• stwierdzenie <math>\geq 1</math> ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w okresie 12 tygodni,</li> <li>• <math>\geq 12</math> lat w momencie kwalifikacji,</li> <li>• dowolna płeć,</li> <li>• pacjenci w wieku rozrodczym, aktywni seksualnie muszą stosować antykoncepcję w czasie trwania badania.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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,</li> <li>• jakakolwiek nieprawidłowość w badaniu czynności wątroby,</li> <li>• schorzenia pacjenta, które w opinii badacza lub sponsora badania wskazywałyby na narażenie bezpieczeństwa chorego lub wpływ na przestrzeganie przez pacjenta zaleceń lekarskich, co wyklucza pomyślny udział w badaniu lub powodowałoby trudności w interpretowaniu wyników,</li> <li>• otrzymywanie inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę lub leków zawierających estrogeny (terapię nowo rozpoczętą lub modyfikacją leczenia) w ciągu 3 miesięcy przed skринingiem,</li> <li>• chorzy niewyrażający zgody na zaprzestanie rutynowego leczenia zapobiegawczego (inhibitor C1, androgenów, antyfibrynolityki) w ciągu 3 tygodni po rozpoczęciu leczenia lanadelumabem,</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>otrzymywanie leku ocenianego w badaniach klinicznych (z wyjątkiem lanadelumabu lub innych leków stosowanych w terapii HAE) lub stosowanie technologii ocenianych w ramach badania klinicznego w ciągu 4 tygodni przed skriningiem,</li> <li>wykluczenie z badania HELP z dowolnej przyczyny,</li> <li>w przypadku pacjentów, którzy ukończyli badanie HELP jakiegokolwiek kwestie bezpieczeństwa wykluczające z udziału w badaniu HELP OLE,</li> <li>ciąża lub karmienie piersią.</li> </ul>

### 4.2.1.3.3. Badanie DX-2930-02

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

- udokumentowany wywiad kliniczny w kierunku HAE;
- stężenie lub aktywność C1-INH <40% wartości prawidłowych; pacjenci z wartościami 40 - 50% mogli być włączeni, o ile mieli także stężenie C4 poniżej normy i dodatni wywiad rodzinny odpowiadający HAE typu I lub II;
- wiek w momencie wystąpienia pierwszego ataku HAE  $\leq$  30 lat lub wywiad rodzinny odpowiadający występowaniu HAE typu I lub II.
- Dodatkowo wymagano by u chorych stwierdzono  $\geq$ 2 ataki HAE w ostatnim roku, w tym  $\geq$ 1 atakiem HAE w okresie ostatnich 6 miesięcy.

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

Tab. 16. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania włączonego do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie DX-2930-02.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
DX-2930-02	<ul style="list-style-type: none"> <li>udokumentowane rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II, tj. spełnienie wszystkich poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>udokumentowany wywiad kliniczny w kierunku HAE (napady obrzęku obejmujące tkankę podskórną lub śluzówki, bez</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>towarzysząca diagnoza obrzęku naczynioruchowego innego typu, takiego jak nabyty obrzęk naczynioruchowy, dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z prawidłowym stężeniem inhibitora C1 (typ III), idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy lub nawracający obrzęk naczynioruchowy z pokrzywką,</li> </ul>



Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>świądu i towarzyszącej porczywki);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ stężenie lub aktywność C1-INH &lt;40% wartości prawidłowych; pacjenci z wartościami 40 - 50% mogli być włączeni, o ile mieli także stężenie C4 poniżej normy i dodatni wywiad rodzinny odpowiadający HAE typu I lub II;</li> <li>○ wiek w momencie wystąpienia pierwszego ataku HAE ≤ 30 lat lub dodatni wywiad rodzinny odpowiadający HAE typu I lub II;</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wystąpienie ≥2 ataków HAE w ostatnim roku, z ≥1 atakiem HAE w ciągu ostatnich 6 miesięcy,</li> <li>• wiek ≥ 18 lat,</li> <li>• kobiety zdolne do rozrodu muszą wyrazić zgodę na abstynencję lub stosować dwie akceptowalne metody antykoncepcji począwszy od skriningu do 30 dni po zakończeniu badania (prezerwatywy z lub bez środka plemnikobójczego, doustne środki antykoncepcyjne zawierające progesteron hamujące owulację, wkładki domaciczne lub wewnątrzmaciczny system hormonalny); kobieta, której partner poddał się zabiegowi wazektomii musi wyrazić zgodę na stosowanie jednej dodatkowej medycznie zaakceptowanej formy antykoncepcji; kobiety musiały wyrazić zgodę na kontynuowanie powyższych metod antykoncepcji przez 30 dni po ostatniej wizycie lekarskiej w czasie badania,</li> <li>• mężczyźni, również poddani sterylizacji chirurgicznej (wazektomia), których partnerki są zdolne do rozrodu muszą wyrazić zgodę na abstynencję lub stosować medycznie zaakceptowaną metodę antykoncepcji począwszy od skriningu do 60 dni po ostatniej wizycie lekarskiej w czasie badania.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdiagnozowane zakażenie HIV,</li> <li>• aktywne choroby wątroby (ostre lub przewlekłe HBV lub HCV, alkoholowa lub niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby),</li> <li>• którakolwiek z nieprawidłowości w badaniu czynności wątroby: aminotransferaza alaninowa &gt;3 × GGN lub aminotransferaza asparaginianowa &gt;3 × GGN, bilirubina całkowita &gt;1,5 × GGN,</li> <li>• uzależnienie w wywiadzie,</li> <li>• schorzenia, które w opinii badaczy lub sponsora wskazywałyby na narażenie bezpieczeństwa lub wpływ na przestrzeganie przez pacjenta zaleceń lekarza, co wyklucza pomyślny udział w badaniu lub powodowałoby trudności w interpretowaniu wyników,</li> <li>• otrzymywanie rutynowego leczenia zapobiegawczego (C1-INH, atenuowane androgeny, leki antyfibrinolityczne) w ciągu 90. dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu,</li> <li>• stosowanie preparatów C1-INH w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego i/lub w ramach leczenia na żądanie przekraczające łączny okres stosowania 30. dni w ciągu ostatnich 90. dni przed rozpoczęciem leczenia; jakiegokolwiek podanie C1-INH w ciągu 7. dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu,</li> <li>• udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 90. dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu,</li> <li>• ekspozycja na przeciwciała monoklonalne lub białko rekombinowane z domeną Fc w ciągu ostatnich 5. lat,</li> <li>• otrzymywanie inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę lub leków zawierających estrogeny wchłanianych ogólnoustrojowo w ciągu 90. dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu</li> <li>• otrzymywanie androgenów (np. stanozolol, danazol, oxandrolon, metyltestosteron lub testosteron) w ciągu 90. dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu,</li> <li>• pacjenci z założonym cewnikiem wewnętrznym,</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią.</li> </ul>

GGN - górna granica normy; HIV - ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*); HBV - wirus zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*); HCV - wirus zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*).

## 4.2.1.4. Opis populacji

### 4.2.1.4.1. Badanie o akronimie HELP

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

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

Do obu ramion badania włączono pacjentów w zbliżonym wieku (średnia 40,0 lat), z najliczniej reprezentowaną grupą pacjentów w wieku od 18 do <65 lat (88,7% łącznie we wszystkich grupach). Średni wiek w momencie wystąpienia objawów HAE wynosił 13,3 lat. Mediana liczby ataków HAE w okresie 12 miesięcy przed skринingiem wyniosła 20 (IQR: 8-36) w grupie lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie, 24 (IQR: 12-50) w grupie lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie i 30 (IQR: 17-59) w grupie placebo, u większości chorych odnotowano w wywiadzie ataki obejmujące krtań (66,0% łącznie we wszystkich grupach).

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

Rutynowe leczenie zapobiegawcze ataków HAE w okresie 3 miesięcy przed skринingiem stosowała ponad połowa pacjentów z wyróżnionych grup (odpowiednio 51,9% i 69,0% vs 58,5% w grupach, gdzie podawano lanadelumab w dawce 300 mg co 2 lub co 4 tygodnie w porównaniu do grupy przyjmującej placebo). Wśród pacjentów przed przystąpieniem do badania najczęściej w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego podawano inhibitor C1-esterazy (52,6% łącznie we wszystkich grupach).

Szczegółowe wyjściowe charakterystyki pacjentów z badania HELP przedstawiono w poniższej tabeli. Dane dotyczące chorych pozyskane w okresie leczenia wprowadzającego zebrano w dyskusji.

Tab. 17. Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów z badania włączonego do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

Parametr	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie, N=27	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie, N=29	Placebo, N=41	Ogółem, N=97*
Wiek, średnia (SD), lata	40,3 (13,3)	39,5 (12,8)	40,1 (16,8)	40,0 (14,6)
<b>Wiek, n (%)</b>				
<18 lat	2 (7,4%)	3 (10,3%)	4 (9,8%)	9 (9,3%)
Od 18 do <65 lat	25 (92,6%)	26 (89,7%)	35 (85,4%)	86 (88,7%)
≥65 lat	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (4,9%)	2 (2,1%)



Parametr	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie, N=27	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie, N=29	Placebo, N=41	Ogółem, N=97*
Płeć męska, n (%)	12 (44,4%)	10 (34,5%)	7 (17,1%)	29 (29,9%)
<b>Rasa, n (%)</b>				
Biała	26 (96,3%)	23 (79,3%)	39 (95,1%)	88 (90,7%)
Czarna	1 (3,7%)	6 (20,7%)	2 (4,9%)	9 (9,3%)
BMI, średnia (SD)	31,0 (7,8)	28,1 (5,1)	27,5 (7,7)	28,7 (7,1)
<b>Typ choroby, n (%)</b>				
Typ I	23 (85,2%)	27 (93,1%)	38 (92,7%)	88 (90,7%)
Typ II	4 (14,8%)	1 (6,9%)	3 (7,3%)	9 (9,3%)
Wiek w momencie wystąpienia objawów, średnia (SD), lata	15,0 (8,7)	14,6 (11,2)	11,2 (8,2)	13,3 (9,4)
Liczba ataków choroby przez skriningiem, mediana (IQR) <sup>1</sup>	20 (8-36)	24 (12-50)	30 (17-59)	0
Ataki obejmujące krtań w wywiadzie, n (%)	20 (74,1%)	17 (58,6%)	27 (65,9%)	64 (66,0%)
<b>Rutynowe leczenie zapobiegawcze 3 miesiące przed skriningiem, n (%)</b>				
C1-INH <sup>2</sup>	11 (40,7%)	18 (62,1%)	22 (53,7%)	51 (52,6%)
Terapia doustna <sup>3</sup>	0 (0,%)	1 (3,4%)	1 (2,4%)	2 (2,1%)
Terapia skojarzona <sup>4</sup>	3 (11,1%)	1 (3,4%)	1 (2,4%)	5 (5,2%)
Brak terapii	13 (48,1%)	9 (31,0%)	17 (41,5%)	39 (40,2%)
Liczba ataków w okresie wprowadzającym, średnia (SD) [liczba ataków na miesiąc <sup>5</sup> ]	3,5 (2,3)	3,7 (2,5)	4,0 (3,3)	3,8 (2,8)
<b>Znormalizowana liczba ataków w okresie wprowadzającym, n (%) [liczba ataków na miesiąc]</b>				
1 do <2	7 (25,9%)	9 (31,0%)	12 (29,3%)	28 (28,9%)
2 do <3	6 (22,2%)	5 (17,2%)	8 (19,5%)	19 (19,6%)
≥3	14 (51,9%)	15 (51,7%)	21 (51,2%)	50 (51,5%)

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); IQR - rozstęp ćwiartkowy (ang. *Interquartile range*); SD - odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*); LANA - lanadelumab.

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

**Tab. 18. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.**

Etap badania	LANA w dawce 300 mg raz na 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg raz na 4 tygodnie	Placebo
Skrining, n (%)	-	159	-
Niespełnienie kryteriów włączenia	-	24 (15,1%)*	-
Odmowa udziału w badaniu	-	5 (3,1%)*	-



Etap badania	LANA w dawce 300 mg raz na 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg raz na 4 tygodnie	Placebo
Nieosiągnięcie minimalnej liczby ataków choroby w okresie <i>run-in</i>	-	4 (2,5%)*	-
Przerwanie udziału w badaniu, n (%)	2 (7,4%)*	3 (10,3%)*	6 (14,6%)*
Zdarzenia niepożądane	-	1 (3,4%)*	2 (4,9%)*
Wycofanie zgody na udział w badaniu	2 (7,4%)*	1 (3,4%)*	3 (7,3%)*
Wycofanie z badania za decyzją lekarza	-	-	1 (2,4%)*
Utrata z okresu obserwacji	-	1 (3,4%)*	-

LANA - lanadelumab; \* obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### 4.2.1.4.2. Badanie o akronimie HELP OLE

Do badania włączono łącznie 212 pacjentów, spośród których 103 nie otrzymywało wcześniej leczenia lanadelumabem w ramach badania o akronimie HELP, a 33 pacjentów przyjmowało wcześniej placebo w ramach badania HELP. Pacjenci włączeni do badania HELP OLE to głównie kobiety (67,5%). Mediana wieku pacjentów wynosiła 42,8 lat, a większość pacjentów stanowili chorzy z HAE typu I (89,2%). Średni wyjściowy współczynnik ataków wynosił 3,1 ataku/4 tygodnie. Większość pacjentów (59,4%) otrzymywała wcześniej LTP (50,0% wyłącznie z C1-INH, 6,1% wyłącznie z terapii doustnej, 3,3% z C1-INH i terapii doustnej).

Tab. 19. Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów z badania włączonego do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP OLE (Banerji 2022).

Parametr	Grupa pacjentów, którzy ukończyli badanie HELP (ang. <i>rollover</i> ), N=109	Grupa pacjentów, którzy nie uczestniczyli w badaniu HELP (ang. <i>non-rollover</i> ), N=103	Populacja całkowita, N=212
<b>Czas w badaniu, miesiące<sup>1</sup></b>			
Średnia (SD)	29,7 (8,2)	29,5 (8,2)	29,6 (8,2)
Zakres	1,4 - 34,2	1,5 - 34,2	1,4 - 34,2
<b>Przedziały czasowe, miesiące, n (%)</b>			
≥6	103 (94,5%)	99 (96,1%)	202 (95,3%)
≥12	101 (92,7%)	95 (92,2%)	196 (92,5%)
≥18	96 (88,1%)	93 (90,3%)	189 (89,2%)
≥24	95 (87,2%)	87 (84,5%)	182 (85,8%)
≥30	90 (82,6%)	83 (80,6%)	173 (81,6%)
<b>Wiek, średnia (zakres), lata</b>			
<18, n (%)	8 (7,3%)	13 (12,6%)	21 (9,9%)
Od 18 do <65, n (%)	95 (87,2%)	85 (82,5%)	180 (84,9%)
≥65, n (%)	6 (5,5%)	5 (4,9%)	11 (5,2%)
<b>Płeć żeńska, n (%)</b>			
	75 (68,8%)	68 (66,0%)	143 (67,5%)
<b>Rasa biała, n (%)</b>			
	99 (90,8%)	99 (96,1%)	198 (93,4%)
<b>BMI, średnia (SD), kg/m<sup>2</sup></b>			
	28,3 (6,8)	28,4 (7,5)	28,4 (7,2)

Parametr	Grupa pacjentów, którzy ukończyli badanie HELP (ang. <i>rollover</i> ), N=109	Grupa pacjentów, którzy nie uczestniczyli w badaniu HELP (ang. <i>non-rollover</i> ), N=103	Populacja całkowita, N=212
<b>Region geograficzny, n (%)</b>			
Stany Zjednoczone	73 (67,0%)	74 (71,8%)	147 (69,3%)
Kanada	6 (5,5%)	7 (6,8%)	13 (6,1%)
Europa	27 (24,8%)	12 (11,7%)	39 (18,4%)
Jordania	3 (2,8%)	10 (9,7%)	13 (6,1%)
Wiek w momencie wystąpienia objawów, średnia (SD), lata	13,5 (9,5)	11,6 (7,3)	12,6 (8,6)
<b>Typ choroby, n (%)</b>			
Typ I	100 (91,7%)	89 (86,4%)	189 (89,2%)
Typ II	9 (8,3%)	12 (11,7%)	21 (9,9%)
Historia ataków krtani, n (%)	67 (61,5%)	63 (61,2%)	130 (61,3%)
<b>Wyjściowy współczynnik ataków (ataki/4 tygodnie) <sup>2</sup></b>			
Średnia (SD)	3,52 (2,48)	2,55 (2,75)	3,05 (2,66)
Mediana (zakres)	3,00 (1,0-14,0)	1,84 (0,0-15,4)	2,00 (0,0-15,4)
<b>Wyjściowa grupa współczynnika ataków (ataki/4 tygodnie), n (%)</b>			
<1	0 (0%)	25 (24,3%)	25 (11,8%)
Od 1 do <2	35 (32,1%)	39 (37,9%)	74 (34,9%)
Od 2 do <3	19 (17,4%)	11 (10,7%)	30 (14,2%)
≥3	55 (50,5%)	28 (27,2%)	83 (39,2%)
<b>Miejsce głównego ataku, n (%) <sup>3</sup></b>			
Brzuch	89 (81,7%)	92 (89,3%)	181 (85,4%)
Obwodowo	85 (78,0%)	87 (84,5%)	172 (81,1%)
Krtień	21 (19,3%)	23 (22,3%)	44 (20,8%)
<b>Wcześniejsze stosowania LTP, n (%)</b>			
Tylko C1-NH	53 (48,6%)	53 (51,5%)	106 (50,0%)
Tylko terapia doustna <sup>4</sup>	4 (3,7%)	9 (8,7%)	13 (6,1%)
C1-NH i terapia doustna <sup>4</sup>	5 (4,6%)	2 (1,9%)	7 (3,3%)
Brak leczenia	47 (43,1%)	39 (37,9%)	86 (40,6%)

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); LTP - profilaktyka długoterminowa (ang. *long-term prophylaxis*).

<sup>1</sup> za początek narażenia zdefiniowano datę pierwszej dawki; koniec ekspozycji zdefiniowano jako koniec okresu leczenia metodą otwartej próby lub datę wcześniejszego zakończenia leczenia, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej; <sup>2</sup> wyjściowy współczynnik ataków obliczono jako liczbę potwierdzonych przez badacza napadów obrzęku naczynioruchowego występujących w okresie wstępnym badania HELP w przypadku pacjentów, którzy przeszli na emeryturę lub liczbę napadów obrzęku naczynioruchowego w historycznym okresie raportowania obejmującym ostatnie 3 miesiące w przypadku pacjentów, którzy nie przeszli na emeryturę, podzieloną przez liczbę dni, przez które pacjenci uczestniczyli w tych okresach, pomnożoną przez 28 dni; <sup>3</sup> pacjenci mogli zostać zaliczeni do >1 kategorii; <sup>4</sup> terapia doustna obejmuje androgeny i leki przeciwfibrynolityczne.



### 4.2.1.4.3. Badanie o akronimie DX-2930-02

Do badania DX-2930-02 włączano pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Określono, że u 84% z wszystkich włączonych do próby pacjentów zdiagnozowano typ I HAE, u 11% typ II, a u 5% typ nie został sprecyzowany. Wszyscy włączeni do próby pacjenci byli rasy białej. Wśród 29 pacjentów ze wszystkich grup uwzględnionych w badaniu w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed włączeniem do badania stosowano leczenie na żądanie w czasie ataku HAE; najczęściej stosowaną terapią był ikatybant (n=17).

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

Tab. 20. Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów z badania włączonego do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie DX-2930-02.

Parametr	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie, N=5	Placebo, N=11
Wiek, średnia (SD), zakres [lata]	33,2 (10,0); 22-46	41,2 (13,7); 18-71
Płeć męska, n (%)	4 (80,0%)	6 (46,0%)
Rasa biała, n (%) <sup>1</sup>	5 (100,0%)*	11 (100,0%)*
Liczba ataków choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD); zakres	14,8 (12,4); 6-36	22,7 (35,9); 3-140
Liczba ataków w ostatnich 3 miesiącach, średnia (SD); zakres	3,6 (3,1); 1-9	6,3 (8,9); 0-35
Ataki obejmujące krtań w wywiadzie, n (%)	2 (40,0%)	6 (46,0%)

LANA - lanadelumab; \* obliczono na podstawie dostępnych danych; 1 jeden pacjent został zidentyfikowany jako osoba pochodzenia hiszpańskiego lub latynoskiego.

### 4.2.1.5. Opis punktów końcowych

#### 4.2.1.5.1. Badanie o akronimie HELP

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania HELP dotyczącym skuteczności leczenia lanadelumabem była częstość ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) przypadająca na 26-tygodniowy okres leczenia. Atak HAE zdefiniowano jako dyskretny epizod, podczas którego chory przeszedł od braku obrzęku naczynioruchowego do objawów obrzęku naczynioruchowego.

W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano częstość ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego, częstość umiarkowanych lub ciężkich ataków HAE, odpowiedź na leczenie, liczba pacjentów bez ataków HAE, liczba dni bez ataków HAE, liczba pacjentów z atakami HAE obejmującymi poszczególne obszary ciała, liczba pacjentów z atakami HAE według kategorii nasilenia ataków, częstość ataków HAE zagrażających życiu (ang. *high-morbidity*), częstość leczenia ratunkowego i wspomagającego stosowanego w czasie ataku HAE, średni czas trwania ataku HAE, częstość ataków HAE w okresie od 14 dni po rozpoczęciu leczenia do zakończenia leczenia (od 14 do 182 dnia), w ramach zaplanowanej analizy post-



hoc w okresie od 70 dnia do 182 dnia leczenia (okres ten opisywano jak okres leczenia ustabilizowanego, ang. *steady state*) oraz z okresu od rozpoczęcia leczenia do rozpoczęcia okresu ustabilizowanego, a więc w czasie od 0 do 69 dnia.

Tab. 21. Zestawienie punktów końcowych w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
HELP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Częstość w ciągu 26. Tygodni leczenia (od 0. Dnia do 182. Dnia badania).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Częstość ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego,</li> <li>• Częstość ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego,</li> <li>• Odpowiedź na leczenie,</li> <li>• Liczba pacjentów bez ataków HAE,</li> <li>• Średnia liczba dni bez ataków HAE,</li> <li>• Liczba pacjentów z atakami HAE obejmującymi poszczególne obszary ciała,</li> <li>• Liczba pacjentów z atakami HAE według kategorii nasilenia ataków,</li> <li>• Średnia liczba ataków HAE zagrażających życiu,</li> <li>• Częstość leczenia ratunkowego i wspomagającego,</li> <li>• Średni czas trwania ataku HAE,</li> <li>• Częstość ataków HAE w okresie od 14. Dnia po rozpoczęciu leczenia do 182. Dnia badania,</li> <li>• Częstość ataków HAE w okresie od 70. Dnia po rozpoczęciu leczenia do 182. Dnia badania,</li> <li>• Częstość ataków HAE w okresie od 0. Dnia do 69. Dnia leczenia (do okresu ustabilizowanego),</li> <li>• Częstość stosowania rutynowego leczenia zapobiegawczego w profilaktyce przedzabiegowej,</li> <li>• Jakość życia,</li> <li>• Profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

#### 4.2.1.5.2. Badanie o akronimie HELP OLE

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu HELP OLE był odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia od rozpoczęcia leczenia do zakończenia obserwacji.

Tab. 22. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
HELP OLE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia od początku leczenia do zakończenia obserwacji.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Częstość ataków HAE,</li> <li>• Częstość ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego,</li> <li>• Częstość ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego,</li> <li>• Liczba dni bez ataków HAE,</li> </ul>

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Częstość stosowania rutynowego leczenia zapobiegawczego w profilaktyce przedzabiegowej,</li> <li>• Jakość życia.</li> </ul>

### 4.2.1.5.3. Badanie o akronimie DX-2930-02

Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa, farmakokinetyki i farmakodynamiki leku oraz ocena immunogenności związanej z wielokrotnymi podaniami podskórnymi leku i skuteczności. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła liczba ataków HAE na tydzień w okresie od 8. do 50. dnia badania.

Tab. 23. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
DX-2930-02	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia od początku leczenia do zakończenia obserwacji.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Częstość ataków HAE,</li> <li>• Liczba pacjentów bez ataków HAE,</li> <li>• Częstość ataków HAE obejmujących poszczególne obszary ciała,</li> <li>• Częstość ataków HAE według kategorii nasilenia,</li> <li>• Profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

## 4.2.2. Analiza skuteczności

Skuteczność terapii lanadelumabem w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego oceniano na podstawie 3 badań: HELP, HELP OLE oraz DX-2930-02.

### 4.2.2.1. Badanie o akronimie HELP

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

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

- obwodowy obrzęk - obrzęk skórny obejmujący kończynę, twarz, szyję i/lub okolice moczowo-płciowe,



- obrzęk jamy brzusznej - ból w obrębie jamy brzusznej z/bez rozdęcia, nudności, wymioty lub biegunka,
- obrzęk krtani - stridor, duszność, trudności w mówieniu, trudności w połykaniu, zaciśnięcie gardła lub obrzęk języka, podniebienia, języczka lub krtani.

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

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

W opisie skuteczności przedstawiono wyniki dla najdłuższego z okresów obserwacji (od 0. do 182. dnia), a wyniki dla pozostałych okresów (od 14. do 182. dnia oraz od 70. do 182. dnia, a także od 0. do 69. dnia), jeśli były dostępne, przedstawiono jedynie w formie tabelarycznej. W przypadku, gdy były dostępne dodatkowe wyniki dla ocenianych punktów końcowych, uwzględniono jedynie grupy wyróżnione w oparciu o kluczowe parametry tj. wyjściowe stosowanie rutynowego leczenia zapobiegawczego, częstość ataków HAE lub typ HAE, natomiast pozostałe analizy oceniające skuteczność podczas okresu wprowadzającego do badania lub okresu stabilizacji leczenia umieszczono w Aneksie do niniejszej analizy.

#### 4.2.2.1.1. Średnia liczba ataków HAE

Średnia liczba ataków HAE przypadająca na 26-tygodniowy okres leczenia (od 0 do 182 dnia badania) stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu HELP. W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano również średnią liczbę ataków HAE w okresie od 14 dni po rozpoczęciu leczenia, w ramach zaplanowanej analizy post-hoc w okresie od 70 dnia do 182 dnia (okres ten opisywano jak okres leczenia ustabilizowanego, ang. *steady state*).

Poniżej przedstawiono dane odnalezione w głównej, pełnotekstowej publikacji do badania HELP - Banerji 2018 oraz w abstraktach doniesień konferencyjnych: Johnston 2018, Banerji 2018a oraz Maurer 2019. Dodatkowo, w doniesieniu konferencyjnym Maurer 2019 przedstawiono wyniki z okresu do rozpoczęcia okresu ustabilizowanego, a więc w czasie od 0 do 69 dnia badania. Odnaleziono również doniesienie konferencyjne Cicardi 2019, gdzie zaprezentowano również całkowitą liczbę ataków w okresie obserwacji - dane te zestawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Tab. 24. Zestawienie średniej liczby ataków HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

Dni	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie, N=27	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie, N=29	Placebo, N=41
Średnia [95% CI] <sup>1,2</sup>			
Ogólna populacja			
Od 0 do 182 dnia	0,26 [0,14; 0,46]	0,53 [0,36; 0,77]	1,97 [1,64; 2,36]
Od 14 do 182 dnia	0,22 [0,12; 0,41]	0,49 [0,33; 0,73]	1,99 [1,65; 2,39]
Od 70 do 182 dnia	0,16 [0,07; 0,35]	0,37 [0,22; 0,60]	1,88 [1,54; 2,30]
Od 0 do 69 dnia	0,41 (b.d.)	0,76 (b.d.)	2,04 (b.d.)
Pacjenci wyjściowo stosujący rutynowe leczenie zapobiegawcze C1-INH <sup>3</sup>			
-	0,5 (b.d.)	0,7 (b.d.)	2,9 (b.d.)



b.d. - brak danych; LANA - lanadelumab.

<sup>1</sup> średnia modelowana; liczba ataków w miesiącu (w ciągu 4 tygodni); <sup>2</sup> wyniki modelu regresji Poissona uwzględniającego nadmierne rozproszenie, z grupą leczenia oraz znormalizowaną wyjściową częstością ataków jako efektami stałymi oraz logarytmem czasu obserwacji dla każdego chorego jako zmienną przesunięcia (offset); wartości p względem placebo (test Walda); <sup>3</sup> dane zaprezentowane w doniesieniu konferencyjnym Johnston 2018; łącznie 60 chorych stosowało wyjściowo leczenie zapobiegawcze C1-INH.

#### **4.2.2.1.1.1. Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs Placebo**

W trakcie okresu leczenia (od 0 do 182 dnia) odnotowano średnio 0,26 (95% CI: 0,14; 0,46) ataków HAE/miesiąc w grupie pacjentów stosujących lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie i 1,97 (95% CI: 1,64; 2,36) ataków HAE/miesiąc w grupie placebo. Stosowanie lanadelumabu wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem częstości wystąpienia ataków HAE w porównaniu z placebo o -1,71 (95% CI: -2,09; -1,33,  $p < 0,001$ ). Wartość wskaźnika częstości wyniosła  $RR=0,13$  (95% CI: 0,07; 0,24;  $p < 0,001$ ), co oznacza to, że częstość występowania ataków HAE została zredukowana o 87%.

#### **4.2.2.1.1.2. Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs Placebo**

Średnia częstość występowania ataków HAE/miesiąc w trakcie obserwacji (od 0 do 182 dnia) wyniosła 0,53 (95% CI: 0,36; 0,77) w ramieniu lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie i 1,97 (95% CI: 1,64; 2,36) w ramieniu placebo. Odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie częstości wystąpienia ataków HAE podczas stosowania lanadelumabu w porównaniu z placebo o -1,44 (95% CI: -1,84; -1,04,  $p < 0,001$ ). Wartość wskaźnika częstości (wyniosła  $RR=0,27$  (95% CI: 0,18; 0,41,  $p < 0,001$ ), co oznacza, że częstość występowania ataków HAE została zredukowana o 73%.

Jak podali autorzy doniesienia konferencyjnego Johnston 2018, wśród pacjentów wyjściowo stosujących rutynowe leczenie zapobiegawcze C1-INH, średnia częstość ataków wyniosła 0,5 ataku/miesiąc w grupie lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie, 0,7 ataków/miesiąc w grupie lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie i 2,9 ataków w grupie placebo. Częstość ataków HAE uległa istotnemu zmniejszeniu, wśród pacjentów wyjściowo stosujących rutynowe leczenie zapobiegawcze C1-INH ( $p < 0,001$ ); podobny efekt był zbliżony wśród pacjentów wyjściowo niestosujących rutynowego leczenia zapobiegawczego. Dodatkowa analiza przeprowadzona w doniesieniu Maurer 2019 wskazuje na korzystny efekt leczenia lanadelumabem występujący już na początku terapii - istotną poprawę ataków obserwowano już w ciągu pierwszych 14 dni terapii, która utrzymywała się w dalszym czasie leczenia na stałym poziomie.

Tab. 25. Porównanie średniej liczby ataków HAE pomiędzy pacjentami stosującymi lanadelumab i placebo w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

Dni	Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs Placebo		Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs Placebo	
	MD [95% CI], wartość p <sup>1</sup>	RR [95% CI], wartość p <sup>2,3</sup>	MD [95% CI], wartość p <sup>1</sup>	RR [95% CI], wartość p <sup>2,3</sup>
<b>Ogólna populacja<sup>4</sup></b>				
Od 0 do 182 dnia	-1,71 [-2,09; -1,33] p<0,001	0,13 [0,07; 0,24] p<0,001	-1,44 [-1,84; -1,04] p<0,001	0,27 [0,18; 0,41] p<0,001
Od 14 do 182 dnia	-1,77 [-2,16; -1,38] p<0,001	0,11 [0,06; 0,21] p<0,001	-1,50 [-1,91; -1,09] p<0,001	0,25 [0,16; 0,38] p<0,001
Od 70 do 182 dnia	-1,72 [-2,12; -1,33] p<0,001	0,09 [0,04; 0,19] p<0,001	-1,52 [-1,93; -1,11] p<0,001	0,19 [0,12; 0,33] p<0,001
Od 0 do 69 dnia	% zmniejszenia vs placebo [95% CI]: -80,1 [-88,8; -64,8], p<0,001		% zmniejszenia vs placebo [95% CI]: -62,8 [-75,4; -43,6], p<0,001	

<sup>1</sup> wartości oszacowane na podstawie nieliniowej funkcji parametrów modelu; wartości p względem placebo (test Walda); <sup>2</sup> wyniki modelu regresji Poissona uwzględniającego nadmierne rozproszenie, z grupą leczenia oraz znormalizowaną wyjściową częstością ataków jako efektami stałymi oraz logarytmem czasu obserwacji dla każdego chorego jako zmienną przesunięcia (offset); wartości p względem placebo (test Walda); <sup>3</sup> wartości p skorygowane ze względu na zastosowane porównania wielokrotne; <sup>4</sup> zgodnie z danymi zaprezentowanymi przez autorów doniesienia konferencyjnego Banerji 2018 w grupie lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie odnotowano istotne statystyczne średnie procentowane zmniejszenie częstości ataków HAE w porównaniu do placebo o 86,9% (95% CI: 76,2; 92,8), p<0,001.

#### 4.2.2.1.2. Średnia liczba ataków HAE - analiza w podgrupach

W suplemencie do głównej publikacji do badania HELP - Banerji 2018 przedstawiono ocenę średniej liczby ataków HAE przypadających na 26-tygodniowy okres leczenia (od 0 do 182 dnia) w predefiniowanych podgrupach wyróżnionych m.in. z uwagi na stosowanie rutynowego leczenia zapobiegawczego przed włączeniem do badania oraz liczbę ataków HAE odnotowaną w okresie wprowadzającym (ang. *run-in*).

Dane dotyczące średniej liczby ataków HAE w wybranych podgrupach zestawiono poniżej. Pozostałe dane dla podgrup wyróżnionych w suplemencie publikacji Banerji 2018, w pełnotekstowej publikacji Johnston 2021 oraz w abstraktach konferencyjnych zamieszczono w Aneksie do niniejszej analizy.

Tab. 26. Zestawienie średniej liczby ataków HAE w zależności od podgrupy w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie, N=27		LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie, N=29		Placebo, N=41	
n	Średnia [95% CI] <sup>1,2</sup>	n	Średnia [95% CI] <sup>1,2</sup>	n	Średnia [95% CI] <sup>1,2</sup>
<b>Pacjenci stosujący rutynowe leczenie zapobiegawcze</b>					
14	0,31 [0,16; 0,62]	20	0,59 [0,38; 0,92]	24	2,15 [1,70; 2,71]
<b>Pacjenci niestosujący rutynowego leczenia zapobiegawczego</b>					
13	0,20 [0,07; 0,60]	9	0,39 [0,18; 0,87]	17	1,76 [1,30; 2,38]



LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie, N=27		LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie, N=29		Placebo, N=41	
Liczba ataków w okresie wprowadzającym 1 do <2 ataków/miesiąc					
7	0,07 [0,01; 0,47]	9	0,18 [0,07; 0,51]	12	0,94 [0,63; 1,41]
Liczba ataków w okresie wprowadzającym 2 do <3 ataków/miesiąc					
6	0,25 [0,10; 0,61]	5	0,49 [0,25; 0,99]	8	2,14 [1,64; 2,80]
Liczba ataków w okresie wprowadzającym ≥3 ataków/miesiąc					
14	0,38 [0,18; 0,81]	15	0,79 [0,49; 1,29]	21	2,71 [2,12; 3,46]

LANA - lanadelumab.

<sup>1</sup> średnia modelowana; liczba ataków w miesiącu (w ciągu 4 tygodni); <sup>2</sup> wyniki modelu regresji Poissona uwzględniającego nadmierne rozproszenie, z grupą leczenia oraz znormalizowaną wyjściową częstością ataków jako efektami stałymi oraz logarytmem czasu obserwacji dla każdego chorego jako zmienną przesunięcia (ang. offset); wartości p względem placebo (test Walda), niedopasowane.

#### 4.2.2.1.2.1. Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs Placebo

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

#### 4.2.2.1.2.2. Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs Placebo

Podobnie, znamienne różnice średnich częstości występowania ataków HAE pomiędzy grupami przyjmującymi lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie w porównaniu do placebo odnotowano dla wszystkich analizowanych podgrup.

Tab. 27. Porównanie średniej liczby ataków HAE pomiędzy pacjentami stosującymi lanadelumab i placebo w zależności od podgrupy w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs Placebo		LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs Placebo	
MD [95% CI], wartość p <sup>1</sup>	RR [95% CI], wartość p <sup>2</sup>	MD [95% CI], wartość p <sup>1</sup>	RR [95% CI], wartość p <sup>2</sup>
Pacjenci stosujący rutynowe leczenie zapobiegawcze			
-1,84 [-2,37; -1,30] p<0,001	0,14 [0,07; 0,30] p<0,001	-1,56 [-2,12; -1,00] p<0,001	0,27 [0,17; 0,45] p<0,001
Pacjenci niestosujący rutynowego leczenia zapobiegawczego			
-1,56 [-2,14; -0,98] p<0,001	0,11 [0,04; 0,36] p<0,001	-1,37 [-1,96; -0,78] p<0,001	0,22 [0,10; 0,51] p<0,001
Liczba ataków w okresie wprowadzającym 1 do <2 ataków/miesiąc			
-0,87 [-1,28; -0,47] p<0,001	0,07 [0,01; 0,52] p=0,009	-0,76 [-1,18; -0,33] p<0,001	0,20 [0,07; 0,58] p=0,003
Liczba ataków w okresie wprowadzającym 2 do <3 ataków/miesiąc			
-1,89 [-2,50; -1,28] p<0,001	0,12 [0,05; 0,30] p<0,001	-1,65 [-2,31; -0,99] p<0,001	0,23 [0,11; 0,48] p<0,001
Liczba ataków w okresie wprowadzającym ≥3 ataków/miesiąc			



LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs Placebo		LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs Placebo	
-2,33 [-3,05; -1,61] p<0,001	0,14 [0,06; 0,31] p<0,001	-1,92 [-2,67; -1,17] p<0,001	0,29 [0,17; 0,50] p<0,001

LANA - lanadelumab; RR - wskaźnik częstości (ang. *rate ratio*).

<sup>1</sup> wartości oszacowane na podstawie nieliniowej funkcji parametrów modelu; wartości p względem placebo (test Walda); <sup>2</sup> wyniki modelu regresji Poissona uwzględniającego nadmierne rozproszenie, z grupą leczenia oraz znormalizowaną wyjściową częstością ataków jako efektami stałymi oraz logarytmem czasu obserwacji dla każdego chorego jako zmienną przesunięcia (offset); wartości p względem placebo (test Walda), niedopasowane.

W zidentyfikowanej publikacji Johnston 2021 oceniano skuteczność lanadelumabu względem placebo w zapobieganiu napadom HAE podczas całego okresu leczenia (od 0 do 182 dnia) w podgrupach pod względem wieku, masy ciała, typu HAE i napadu krtani w wywiadzie. Poniżej przedstawiono wyniki dla podgrupy wydzielonej ze względu na typ HAE i napadu krtani w wywiadzie, pozostałe podgrupy opisano w Aneksie.

Lanadelumab był skuteczny w zapobieganiu napadom HAE podczas całego okresu leczenia (od 0 do 182 dnia) w większości podgrup. Dla wszystkich podgrup, w których podawano dawkę 300 mg co 2 tygodnie, średnie wskaźniki częstości występowały w zakresie od 0,069 do 0,377, a współczynniki dla prawie wszystkich podgrup otrzymujących dawkę 300 mg co 4 tygodnie wynosiły <0,5 w całym okresie leczenia.

Tab. 28. Zmniejszenie skorygowanej o wartość wyjściową częstości napadów HAE w porównaniu z placebo podczas całego okresu leczenia w podziale na podgrupy w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (Johnston 2021).

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs Placebo	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs Placebo
RR [95% CI]	RR [95% CI]
<b>HAE typu I</b>	
0,122 [0,062; 0,241]	0,266 [0,172; 0,412]
<b>HAE typu II</b>	
0,302 [0,060; 1,510]	0,399 [0,063; 2,526]
<b>Obecne ataki o charakterze obrzęku krtani w wywiadzie</b>	
0,143 [0,075; 0,272]	0,358 [0,219; 0,583]
<b>Nieobecne ataki o charakterze obrzęku krtani w wywiadzie</b>	
0,120 [0,026; 0,546]	0,142 [0,063; 0,318]

LANA - lanadelumab.

Dodatkowo, w abstrakcie konferencyjnym Banerji 2019 przedstawiono średnią procentową zmianę częstości ataków HAE względem placebo we wspomnianych podgrupach. Jak zaznaczyli autorzy, u pacjentów leczonych lanadelumabem w dawce 300 mg co 2 tygodnie lub leczonych lanadelumabem w dawce 300 mg co 4 tygodnie odnotowano klinicznie istotną i utrzymującą się redukcję częstości ataków HAE, niezależnie od charakterystyki klinicznej pacjentów.

Tab. 29. Porównanie średniej procentowej zmiany częstości ataków HAE pomiędzy pacjentami stosującymi lanadelumab i placebo w zależności od podgrupy w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (Banerji 2019).

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs Placebo	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs Placebo
Średnia procentowa zmiana	Średnia procentowa zmiana
<b>HAE typu I</b>	
-87,8%	-73,4%
<b>HAE typu II</b>	
-69,8%	-60,1%
<b>Obecne ataki o charakterze obrzęku krtani w wywiadzie</b>	
-85,7%	-64,2%
<b>Nieobecne ataki o charakterze obrzęku krtani w wywiadzie</b>	
-88,0%	-85,8%

LANA - lanadelumab.

W doniesieniu konferencyjnym Busse 2019, przedstawiającym wyniki w podgrupie chorych w wieku 12 do <18 lat podano jedynie, że średnia częstość ataków HAE w okresie leczenia wśród pacjentów randomizowanych do grupy stosującej lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie, lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie i placebo wyniosła odpowiednio 0,306 (SD=0,433) ataków/miesiąc, 0,304 (SD=0,263) ataków/miesiąc i 0,917 (SD=0,992) ataków/miesiąc.

### 4.2.2.1.3. Średnia liczba ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego

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

Tab. 30. Zestawienie średniej liczby ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

Dni	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie, N=27	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie, N=29	Placebo, N=41
<b>Średnia [95% CI]<sup>1,2</sup></b>			
Od 0 do 182 dnia	0,21 [0,11; 0,40]	0,42 [0,28; 0,65]	1,64 [1,34; 2,00]
Od 0 do 69 dnia	0,33 (b.d.)	0,61 (b.d.)	1,66 (b.d.)

b.d. - brak danych; LANA - lanadelumab.

1 liczba ataków w miesiącu [w ciągu 4 tygodni]; 2 wyniki modelu regresji Poissona uwzględniającego nadmierne rozproszenie, z grupą leczenia oraz znormalizowaną wyjściową częstością ataków jako efektami stałymi oraz logarytmem czasu obserwacji dla każdego chorego jako zmienną przesunięcia (offset); wartości p względem placebo (test Walda).



### 4.2.2.1.3.1. Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs Placebo

Ataki HAE wymagające leczenia ratunkowego występowały ze średnią częstością 0,21/miesiąc (95% CI: 0,11; 0,40) w ramieniu lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie oraz 1,64/miesiąc (95% CI: 1,34; 2,00) w ramieniu placebo. Odnotowano istotne zmniejszenie średniej liczby ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego podczas stosowania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie w porównaniu do placebo (MD=-1,43; 95% CI: -1,78; -1,07; p<0,001). Wartość wskaźnika częstości wyniosła RR=0,13 (95% CI: 0,07; 0,25; p<0,001), co oznacza zmniejszenie częstości ataków o 87%.

### 4.2.2.1.3.2. Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs Placebo

W trakcie 26-tygodniowego okresu leczenia w grupie lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie odnotowano średnio 0,42 (95% CI: 0,28; 0,65) ataków HAE wymagające leczenia ratunkowego na miesiąc i 1,64 (95% CI: 1,34; 2,00) w grupie placebo. Obserwowana różnica średniej liczby ataków pomiędzy grupami była istotna i wyniosła -1,21 (95% CI: -1,58; -0,85; p<0,001) na korzyść leczenia lanadelumabem. Wartość wskaźnika częstości wyniosła RR=0,26 (95% CI: 0,16; 0,41; p<0,001), co oznacza zmniejszenie częstości ataków o 74%.

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

Tab. 31. Porównanie średniej liczby ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego pomiędzy pacjentami stosującymi lanadelumab i placebo w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

Dni	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs Placebo		LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs Placebo	
	MD [95% CI], wartość p <sup>1</sup>	RR [95% CI], wartość p <sup>2,3</sup>	MD [95% CI], wartość p <sup>1</sup>	RR [95% CI], wartość p <sup>2,3</sup>
Od 0 do 182 dnia	-1,43 [-1,78; -1,07] p<0,001	0,13 [0,07; 0,25] p<0,001	-1,21 [-1,58; -0,85] p<0,001	0,26 [0,16; 0,41] p<0,001
Od 0 do 69 dnia	% zmniejszenia vs placebo [95% CI]: -80,14 [-89,7; -62,8], p<0,001		% zmniejszenia vs placebo [95% CI]: -63,1 [-76,7; -41,5], p<0,001	

LANA - lanadelumab.

<sup>1</sup> wartości oszacowane na podstawie nieliniowej funkcji parametrów modelu; wartości p względem placebo (test Walda); <sup>2</sup> wyniki modelu regresji Poissona uwzględniającego nadmierne rozproszenie, z grupą leczenia oraz znormalizowaną wyjściową częstością ataków jako efektami stałymi oraz logarytmem czasu obserwacji dla każdego chorego jako zmienną przesunięcia (offset); wartości p względem placebo (test Walda); <sup>3</sup> wartości p skorygowane ze względu na zastosowane porównania wielokrotne.



#### 4.2.2.1.4. Średnia liczba ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

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

Tab. 32. Zestawienie średniej liczby ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

Dni	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie, N=27	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie, N=29	Placebo, N=41
Średnia [95% CI] <sup>1,2</sup>			
Od 0 do 182 dnia	0,20 [0,11; 0,39]	0,32 [0,20; 0,53]	1,22 [0,97; 1,52]
Od 0 do 69 dnia	0,31 (b.d.)	0,48 (b.d.)	1,33 (b.d.)

b.d. - brak danych; LANA - lanadelumab.

<sup>1</sup> liczba ataków w miesiącu (w ciągu 4 tygodni); <sup>2</sup> wyniki modelu regresji Poissona uwzględniającego nadmierne rozproszenie, z grupą leczenia oraz znormalizowaną wyjściową częstością ataków jako efektami stałymi oraz logarytmem czasu obserwacji dla każdego chorego jako zmienną przesunięcia (offset); wartości p względem placebo (test Walda).

##### 4.2.2.1.4.1. Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs Placebo od 0 do 182 dnia badania

W trakcie całego okresu leczenia (od 0 do 182 dnia) występowanie ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego odnotowywano ze średnią miesięczną częstością na poziomie 0,20 (95% CI: 0,11; 0,39) oraz 1,22 (95% CI: 0,97; 1,52) ataków, odpowiednio dla grupy lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie oraz placebo. Stosowanie lanadelumabu wiązało się z istotnie zmniejszoną średnią liczbą ataków o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w porównaniu do placebo (MD=-1,01; 95% CI: -1,32; -0,71; p<0,001).

##### 4.2.2.1.4.2. Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs Placebo od 0 do 182 dnia badania

Średnia częstość występowania ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego na miesiąc w trakcie całego okresu obserwacji badania (od 0 do 182 dnia) wyniosła 0,32 (95% CI: 0,20; 0,53) w ramieniu lanadelumabeu w dawce 300 mg co 4 tygodnie i 1,22 (95% CI: 0,97; 1,52) w ramieniu placebo. Odnotowano istotne zmniejszenie średniej liczby ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego pomiędzy grupą lanadelumabeu w dawce 300 mg co 4 tygodnie a grupą placebo (MD=-0,89; 95% CI: -1,20; -0,58; p<0,001). Wartość wskaźnika częstości wyniosła RR=0,27 (95% CI: 0,16; 0,46; p<0,001), co oznacza zmniejszenie częstości ataków o 73%.

**Tab. 33. Porównanie średniej liczby ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego pomiędzy pacjentami stosującymi lanadelumab i placebo w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.**

Dni	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs Placebo <sup>4</sup>		LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs Placebo <sup>4</sup>	
	MD [95% CI], wartość p <sup>1</sup>	RR [95% CI], wartość p <sup>2,3</sup>	MD [95% CI], wartość p <sup>1</sup>	RR [95% CI], wartość p <sup>2,3</sup>
Od 0 do 182 dnia	-1,01 [-1,32; -0,71] p<0,001	0,17 [0,08; 0,33] p<0,001	-0,89 [-1,20; -0,58] p<0,001	0,27 [0,16; 0,46] p<0,001

LANA - lanadelumab.

<sup>1</sup> wartości oszacowane na podstawie nieliniowej funkcji parametrów modelu; wartości p względem placebo (test Walda); <sup>2</sup> wyniki modelu regresji Poissona uwzględniającego nadmierne rozproszenie, z grupą leczenia oraz znormalizowaną wyjściową częstością ataków jako efektami stałymi oraz logarytmem czasu obserwacji dla każdego chorego jako zmienną przesunięcia (offset); wartości p względem placebo (test Walda); <sup>3</sup> wartości p skorygowane ze względu na zastosowane porównania wielokrotne; <sup>4</sup> w abstrakcie doniesienia konferencyjnego Banerji 2018a przedstawiono dane dotyczące procentowej zmiany średnich częstości ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs Placebo wyniosła ona 83,4% (95% CI: 67,1; 91,6).

Dodatkowo, w abstrakcie konferencyjnym Banerji 2018a przedstawiono dane dotyczące częstości występowania ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w okresie od dnia 70 do 182, natomiast wyniki w początkowym okresie leczenia od 0 do 69 dnia odnaleziono w doniesieniu konferencyjnym Maurer 2019. Poniżej przedstawiono wyniki dla tych dwóch okresów obserwacji.

#### 4.2.2.1.4.3. Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs Placebo od 0 do 69 dnia badania

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

#### 4.2.2.1.4.4. Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs Placebo od 0 do 69 dnia badania

Wynik dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie względem placebo odnaleziono jedynie w doniesieniu konferencyjnym Maurer 2019. W początkowym okresie (od 0 do 69 dnia) obserwowano istotne zmniejszenie częstości ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w porównaniu do placebo o 64,3% (95% CI: 37,9%; 79,4%).

**Tab. 34. Porównanie średniej liczby ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w okresie od 0 do 69 dnia oraz od 70 do 182 dnia badania pomiędzy pacjentami stosującymi lanadelumab**



i placebo w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

Dni	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs Placebo	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs Placebo
	Średnia procentowa zmiana [95% CI]	Średnia procentowa zmiana [95% CI]
Od 0 do 69 dnia	-76,5 [-88,2; -53,0] p<0,001	-64,3 [-79,4; -37,9] p<0,001
Od 0 do 69 dnia	-88,4 [-95,4; -70,8]	b.d.

b.d. - brak danych.

#### 4.2.2.1.5. Odpowiedź na leczenie

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

Tab. 35. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (n/N, %) w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	Placebo
<b>Od 0 do 182 dnia</b>		
<b>zmniejszenie częstości ataków HAE o <math>\geq 50\%</math></b>		
27/27 (100%)	29/29 (100%)	13/41 (31,7%)
<b>zmniejszenie częstości ataków HAE o <math>\geq 70\%</math></b>		
24/27 (88,9%)	22/29 (75,9%)	4/41 (9,8%)
<b>zmniejszenie częstości ataków HAE o <math>\geq 90\%</math></b>		
18/27 (66,7%)	16/29 (55,2%)	2/41 (4,9%) <sup>1</sup>
<b>Od 0 do 69 dnia</b>		
<b>zmniejszenie częstości ataków HAE o <math>\geq 50\%</math></b>		
27/27 (100%)	25/29 (86,2%)	11/41 (26,8%)
<b>zmniejszenie częstości ataków HAE o <math>\geq 60\%</math></b>		
26/27 (96,3%)	22/29 (75,9%)	11/41 (26,8%)
<b>zmniejszenie częstości ataków HAE o <math>\geq 70\%</math></b>		
22/27 (81,5%)	19/29 (65,5%)	11/41 (26,5%)
<b>zmniejszenie częstości ataków HAE o <math>\geq 80\%</math></b>		
19/27 (70,4%)	16/29 (55,2%)	5/41 (12,2%)
<b>zmniejszenie częstości ataków HAE o <math>\geq 90\%</math></b>		
14/27 (51,9%)	13/29 (44,8%)	4/41 (9,8%)
<b>Od 70 do 182 dnia</b>		
<b>zmniejszenie częstości ataków HAE o <math>\geq 50\%</math></b>		
26/26 (100%) <sup>2</sup>	b.d.	13/37 (35,1%) <sup>3</sup>
<b>zmniejszenie częstości ataków HAE o <math>\geq 70\%</math></b>		
24/26 (92,3%) <sup>2</sup>	b.d.	4/37 (10,8%) <sup>3</sup>



LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	Placebo
<b>zmniejszenie częstości ataków HAE o <math>\geq 90\%</math></b>		
21/26 (80,8%) <sup>2</sup>	b.d.	2/37 (5,4%) <sup>3</sup>

b.d. - brak danych; LANA - lanadelumab.

<sup>1</sup> autorzy doniesienia konferencyjnego Maurer 2018a raportowali inny odsetek pacjentów z grupy placebo uzyskujących zmniejszenie częstości ataków HAE o  $\geq 90\%$  - 4,1% (n=2); <sup>2</sup> w analizie nie uwzględniono chorych, którzy zostali wykluczeni z badania przed 70 dniem; <sup>3</sup> wartości względem placebo oszacowane przy pomocy testu dokładnego Fischera; różnica częstości obliczona zgodnie ze wzorem: (częstość ataków w okresie wprowadzającym - częstość ataków w okresie leczenia)/częstość ataków w okresie wprowadzającym, pomnożona przez 100.

#### 4.2.2.1.5.1. Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo

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

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

#### 4.2.2.1.5.2. Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo

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

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

Tab. 36. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo			LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo		
Różnica częstości [95% CI],	RB [95% CI] *	RD [95% CI] *	Różnica częstości [95% CI],	RB [95% CI] *	RD [95% CI] *

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo			LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo		
wartość p <sup>1</sup>			wartość p <sup>1</sup>		
<b>Od 0 do 182 dnia</b>					
<b>zmniejszenie częstości ataków HAE o ≥50%</b>					
68,3 [47,9; 83,8] p<0,001	3,06 [1,96; 4,76] p<0,0001	0,68 [0,53; 0,83] NNT=2 [2; 2] p<0,0001	68,3 [48,1; 82,9] p<0,001	3,06 [1,97; 4,76] p<0,0001	0,68 [0,53; 0,83] NNT=2 [2; 2] p<0,0001
<b>zmniejszenie częstości ataków HAE o ≥70%</b>					
79,1 [60,0; 91,6] p<0,001	9,11 [3,56; 23,33] p<0,0001	0,79 [0,64; 0,94] NNT=2 [2; 2] p<0,0001	66,1 [45,2; 82,1] p<0,001	7,78 [3,00; 20,17] p<0,0001	0,66 [0,48; 0,84] NNT=2 [2; 3] p<0,0001
<b>zmniejszenie częstości ataków HAE o ≥90%</b>					
61,8 [39,5; 78,8] p<0,001	13,67 [3,45; 54,20] p=0,0002	0,62 [0,43; 0,81] NNT=2 [2; 3] p<0,0001	50,3 [27,7; 68,8] p<0,001	11,31 [2,81; 45,45] p=0,0006	0,50 [0,31; 0,70] NNT=2 [2; 4] p<0,0001
<b>Od 0 do 69 dnia</b>					
<b>zmniejszenie częstości ataków HAE o ≥50%</b>					
b.d.	3,59 [2,19; 5,88] p<0,0001	0,73 [0,59; 0,88] NNH=2 [2; 2] p<0,0001	b.d.	3,21 [1,90; 5,44] p<0,0001	0,59 [0,28; 0,70] NNH=3 [2; 4] p<0,0001
<b>zmniejszenie częstości ataków HAE o ≥60%</b>					
b.d.	3,59 [2,15; 5,98] p<0,0001	0,69 [0,54; 0,85] NNH=2 [2; 2] p<0,0001	b.d.	2,83 [1,64; 4,88] p=0,0002	0,49 [0,28; 0,70] NNH=3 [2; 4] p<0,0001
<b>zmniejszenie częstości ataków HAE o ≥70%</b>					
b.d.	3,04 [1,78; 5,19] p<0,0001	0,55 [0,35; 0,75] NNH=2 [2; 3] p<0,0001	b.d.	2,44 [1,38; 4,32] p=0,0022	0,39 [0,17; 0,61] NNH=3 [2; 6] p=0,0006
<b>zmniejszenie częstości ataków HAE o ≥80%</b>					
b.d.	5,77 [2,45; 13,60] p<0,0001	0,58 [0,38; 0,78] NNH=2 [2; 3] p<0,0001	b.d.	4,52 [1,87; 10,96] p=0,0008	0,43 [0,22; 0,64] NNH=3 [2; 5] p<0,0001
<b>zmniejszenie częstości ataków HAE o ≥90%</b>					
b.d.	5,31 [1,96; 14,44] p=0,0011	0,42 [0,21; 0,63] NNH=3 [2; 5] p<0,0001	b.d.	4,59 [1,67; 12,68] p=0,0032	0,35 [0,15; 0,55] NNH=3 [2; 7] p=0,0007
<b>Od 70 do 182 dnia</b>					
<b>zmniejszenie częstości ataków HAE o ≥50%</b>					
b.d.	2,76 [1,79; 4,25] p<0,0001	0,65 [0,49; 0,81] NNT=2 [2; 3] p<0,0001	b.d.	b.d.	b.d.
<b>zmniejszenie częstości ataków HAE o ≥70%</b>					



LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo			LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo		
b.d.	8,54 [3,36; 21,69] p<0,0001	0,81 [0,67; 0,96] NNT=2 [2; 3] p<0,0001	b.d.	b.d.	b.d.
<b>zmniejszenie częstości ataków HAE o ≥90%</b>					
b.d.	14,94 [3,83; 58,27] p<0,0001	0,75 [0,59; 0,92] NNT=2 [2; 2] p<0,0001	b.d.	b.d.	b.d.

b.d. - brak danych; LANA - lanadelumab.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>1</sup>wartości względem placebo oszacowane przy pomocy testu dokładnego Fischera; różnica częstości obliczona zgodnie ze wzorem: (częstość ataków w okresie wprowadzającym - częstość ataków w okresie leczenia)/częstość ataków w okresie wprowadzającym, pomnożona przez 100.

#### 4.2.2.1.6. Liczba pacjentów bez ataków HAE

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

Tab. 37. Odsetek pacjentów bez ataków HAE (n/N, %) w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	Placebo
<b>Od 0 do 182 dnia</b>		
12/27 (44,4%)	9/29 (31,0%)	1/41 (2,4%)
<b>Od 0 do 69 dnia</b>		
13/27 (48,1%)	11/29 (37,9%)	3/41 (7,3%)
<b>Od 70 do 182 dnia</b>		
20/26 (76,9%)	13/29 (44,8%)	1/37 (2,7%)

LANA - lanadelumab.

##### 4.2.2.1.6.1. Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo

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



## 4.2.2.1.6.2. Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo

Podobnie, istotne różnice pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie i placebo odnotowano dla prawdopodobieństwa braku ataku w dniach od 0 do 182 dnia badania (31,0% vs 2,4%, RB=12,72; 95% CI: 1,70; 95,01; NNT=4; 95% CI: 3; 10; p=0,0132). Aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy w danym czasie, leczeniu lanadelumabem w dawce 300 mg co 4 tygodnie należy poddać 4 chorych.

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

Tab. 38. Odsetek pacjentów bez ataków HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo			LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo		
Różnica częstości [95% CI], wartość p <sup>1</sup>	RB [95% CI] *	RD [95% CI] *	Różnica częstości [95% CI], wartość p <sup>1</sup>	RB [95% CI] *	RD [95% CI] *
<b>Od 0 do 182 dnia</b>					
42,0 [18,1; 61,8] p<0,001	18,22 [2,51; 132,15] p=0,0041	0,42 [0,23; 0,61] NNT=3 [2; 5]	28,6 [5,0; 50,0] P=0,001	12,72 [1,70; 95,01] p=0,0132	0,29 [0,11; 0,46] NNT=4 [3; 10]
<b>Od 0 do 69 dnia</b>					
b.d.	6,58 [2,07; 20,94] p=0,0014	0,41 [0,20; 0,61] NNH=3 [2; 5] p<0,0001	b.d.	5,18 [1,59; 16,95] p=0,0065	0,31 [0,11; 0,50] NNH=4 [3; 9] p=0,0020
<b>Od 70 do 182 dnia</b>					
74,2 [53,6; 88,6] p<0,001	28,46 [4,07; 199,00] p=0,0007	0,74 [0,57; 0,91] NNT=2 [2; 2] p<0,0001	42,1 [18,6; 62,2] p<0,001	16,59 [2,30; 119,53] p=0,0053	0,42 [0,23; 0,61] NNT=3 [2; 5] p<0,0001

b.d. - brak danych; LANA - lanadelumab.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>1</sup> wartości względem placebo oszacowane przy pomocy testu dokładnego Fischera; różnica częstości obliczona zgodnie ze wzorem: (częstość ataków w okresie wprowadzającym - częstość ataków w okresie leczenia)/częstość ataków w okresie wprowadzającym, pomnożona przez 100.

## 4.2.2.1.7. Średnia liczba dni bez ataków HAE

Kolejnym z punktów końcowych o charakterze eksploracyjnym była ocena liczby dni w miesiącu bez ataków HAE, tj. dni kalendarzowych bez ataku HAE potwierdzonego przez badacza.

### 4.2.2.1.7.1. Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo

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

### 4.2.2.1.7.2. Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo

Dla drugiej z dawek lanadelumabu również odnotowano istotne różnice w średniej liczbie dni w miesiącu bez ataków HAE. Podczas leczenia lanadelumabem w dawce 300 mg co 4 tygodnie występowały średnio 26,9 (SD: 1,3) dni/miesiąc bez ataków, w porównaniu do stosowania placebo, podczas którego zaobserwowano 22,6 (SD: 4,4) dni/miesiąc bez ataków choroby (MD=4,3; 95% CI: 2,8; 5,8;  $p<0,001$ ).

Tab. 39. Średnia liczba dni bez ataków HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	Placebo	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo
Średnia (SD)			MD [95% CI], wartość p <sup>1</sup>	
27,3 (1,3)	26,9 (1,3)	22,6 (4,4)	4,7 [3,2; 6,2] $p<0,001$	4,3 [2,8; 5,8] $p<0,001$

LANA - lanadelumab.

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

### 4.2.2.1.8. Liczba pacjentów z atakami HAE obejmującymi poszczególne obszary ciała

Innym z punktów końcowych o charakterze eksploracyjnym była ocena liczby chorych doświadczających ataków HAE obejmujących poszczególne obszary ciała w okresie od 0 do 182 dnia badania: obrzęk obwodowy, obrzęk jamy brzusznej, obrzęk krtani. Poniżej przedstawiono dane pochodzące z suplementu do głównej publikacji - Banerji 2018.

Tab. 40. Odsetek pacjentów z atakami HAE obejmującymi poszczególne obszary ciała w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	Placebo
<b>Ataki ogólnie</b>			
n/N, %	15/27 (55,6%)	20/29 (69,0%)	40/41 (97,6%)
Liczba ataków	46	105	572
<b>Atak o charakterze obrzęku jamy brzusznej</b>			
n/N, %	9/27 (33,3%)	17/29 (58,6%)	35/41 (85,4%)



	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	Placebo
Liczba ataków	23	78	245
<b>Atak o charakterze obrzęku krtani</b>			
n/N, %	3/27 (11,1%)	1/29 (3,4%)	8/41 (19,5%)
Liczba ataków	3	1	11
<b>Atak o charakterze obrzęku obwodowego</b>			
n/N, %	9/27 (33,3%)	12/29 (41,4%)	37/41 (90,2%)
Liczba ataków	20	26	316

LANA - lanadelumab.

#### 4.2.2.1.8.1. Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo

Stosowanie lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie związane było z istotnym zmniejszeniem odsetka pacjentów doświadczających jakiegokolwiek ataku HAE w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (55,6% vs 97,6%; RR=0,57; 95% CI: 0,40; 0,80 przekładając się na NNT=3; 95% CI: 2; 5; p=0,0012). W grupie stosującej lanadelumab w porównaniu z grupą placebo istotnie rzadziej występowały również ataki o charakterze obrzęku jamy brzusznej (33,3% vs 85,4%; RR=0,39; 95% CI: 0,23; 0,68 przekładając się na NNT=2; 95% CI: 2; 4; p=0,0008) oraz o charakterze obrzęku obwodowego (33,3% vs 90,2%; RR=0,37; 95% CI: 0,21; 0,64, dając NNT=2; 95% CI: 2; 3; p=0,0003). Wśród pacjentów stosujących lanadelumab rzadziej odnotowywano również ataki o charakterze obrzęku krtani, jednak różnice nie były istotne statystycznie (11,1% vs 19,5%; RR=0,57; 95% CI: 0,17; 1,96; p=0,3714).

#### 4.2.2.1.8.2. Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo

W ramieniu lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie w porównaniu do placebo istotnie rzadziej odnotowywano jakiegokolwiek ataki HAE (69,0% vs 97,6%; RR=0,71; 95% CI: 0,55; 0,91, dając NNT=4; 95% CI: 3; 10; p=0,0063). Wśród pacjentów z grupy stosującej lanadelumab istotnie rzadziej raportowano ataki o charakterze obrzęku jamy brzusznej (58,6% vs 85,4%; RR=0,69; 95% CI: 0,49; 0,96, przekładając się na NNT=4; 95% CI: 3; 18; p=0,0260) oraz o charakterze obrzęku obwodowego (41,4% vs 90,2%; RR=0,46; 95% CI: 0,29; 0,72, dając NNT=3; 95% CI: 2; 4; p=0,0006) w porównaniu do grupy przyjmującej placebo. W grupie stosującej lanadelumab w porównaniu do placebo, rzadziej odnotowywano również ataki o charakterze obrzęku krtani, ale różnice te nie były istotne statystycznie (3,4% vs 19,5%; RR=0,18; 95% CI: 0,02; 1,34); p=0,0932).

Tab. 41. Odsetek pacjentów z atakami HAE obejmującymi poszczególne obszary ciała w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo		LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo	
RR [95% CI]*, wartość p	RD [95% CI]*, wartość p	RR [95% CI]*, wartość p	RD [95% CI]*, wartość p
<b>Ataki ogółem</b>			
0,57 [0,40; 0,80] p=0,0012	-0,42 [-0,61; -0,23] NNT=3 [2; 5]	0,71 [0,55; 0,91] p=0,0063	-0,29 [-0,46; -0,11] NNT=4 [3; 10]



LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo		LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo	
p<0,0001		p=0,0014	
<b>Atak o charakterze obrzęku jamy brzusznej</b>			
0,39 [0,23; 0,68] p=0,0008	-0,52 [-0,73; -0,31] NNH=2 [2; 4] p<0,0001	0,69 [0,49; 0,96] p=0,0260	-0,27 [-0,48; -0,06] NNH=4 [3; 18] p=0,0123
<b>Atak o charakterze obrzęku krtani</b>			
0,57 [0,17; 1,96] p=0,3714	-0,08 [-0,25; -0,09] p=0,3316	0,18 [0,02; 1,34] p=0,0932	-0,16 [-0,30; -0,02] p=0,0228
<b>Atak o charakterze obrzęku obwodowego</b>			
0,37 [0,21; 0,64] p=0,0003	-0,57 [-0,77; -0,37] NNT=2 [2; 3] p<0,0001	0,46 [0,29; 0,72] p=0,0006	-0,49 [-0,69; -0,29] NNT=3 [2; 4] p<0,0001

LANA - lanadelumab; \* obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### 4.2.2.1.9. Liczba pacjentów z atakami HAE według kategorii nasilenia ataków

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

Tab. 42. Odsetek pacjentów z atakami HAE (n/N, %) według kategorii nasilenia w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	Placebo
<b>Od 0 do 182 dnia</b>			
Ataki o nasileniu łagodnym	3/27 (11,1%)	6/29 (20,7%)	1/41 (2,4%)
Ataki o nasileniu umiarkowanym	10/27 (37,0%)	10/29 (34,5%)	25/41 (61,0%)
Ataki o nasileniu ciężkim	2/27 (7,4%)	4/29 (13,8%)	14/41 (34,1%)
<b>Od 0 do 69 dnia</b>			
Ataki o nasileniu łagodnym	4/27 (14,8%)	6/29 (20,7%)	2/41 (4,9%)
Ataki o nasileniu umiarkowanym	8/27 (29,6%)	9/29 (31,0%)	9/41 (22,0%)
Ataki o nasileniu ciężkim	2/27 (7,4%)	3/29 (10,3%)	9/41 (22,0%)
<b>Od 70 do 182 dnia</b>			
Ataki o nasileniu łagodnym	2/26 (7,7%)	4/29 (13,8%)	2/37 (5,4%)
Ataki o nasileniu umiarkowanym	3/26 (11,5%)	10/29 (34,5%)	24/37 (64,9%)
Ataki o nasileniu ciężkim	1/26 (3,8%)	2/29 (6,9%)	10/37 (27,0%)

LANA - lanadelumab.

### 4.2.2.1.9.1. Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo

W grupie pacjentów otrzymujących lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie w porównaniu do grupy przyjmującej placebo częściej występowały ataki o nasileniu łagodnym (11,1% vs 2,4%), jednak odnotowane różnice nie były istotne statystycznie (RR=4,56; 95% CI: 0,50; 41,54; p=0,1788).

Terapia lanadelumabem prowadziła do istotnego zmniejszenia ryzyka wystąpienia ataków o nasileniu ciężkim w porównaniu do placebo (7,4% vs 34,1%, RR=0,22; 95% CI: 0,05; 0,88, przekładając się na NNT=4; 95% CI: 3; 11; p=0,0324). Co oznacza, że aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy w danym czasie, leczeniu lanadelumabem w dawce 300 mg co 2 tygodnie należy poddać 4 chorych. Częstość występowania ataków o nasileniu umiarkowanym również była niższa podczas terapii lanadelumabem w porównaniu do placebo (37,0% vs 60,0%, RR=0,61; 95% CI: 0,35; 1,05; p=0,0753), jednak różnica ta nie była istotna statystycznie.

### 4.2.2.1.9.2. Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo

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

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

W początkowym okresie leczenia (od 0 do 69 dnia) ryzyko wystąpienia zarówno łagodnych, jak i ciężkich ataków nie różniło się istotnie pomiędzy obiema grupami, przy czym liczbowo łagodne ataki występowały częściej wśród chorych otrzymujących aktywne leczenie, natomiast ciężkie - rzadziej w porównaniu z placebo. Istotne różnice odnotowano natomiast w przypadku ryzyka wystąpienia umiarkowanych ataków, których pacjenci doświadczali istotnie rzadziej podczas terapii lanadelumabem.

Tab. 43. Odsetek pacjentów z atakami HAE według kategorii nasilenia w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo			LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo		
	Różnica częstości [95% CI], wartość p <sup>1</sup>	RR [95% CI]*, wartość p	RD [95% CI]*, wartość p	Różnica częstości [95% CI], wartość p <sup>1</sup>	RR [95% CI]*, wartość p	RD [95% CI]*, wartość p
Od 0 do 182 dnia						



	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo			LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo		
	Różnica częstości [95% CI], wartość p <sup>1</sup>	RR [95% CI]*, wartość p	RD [95% CI]*, wartość p	Różnica częstości [95% CI], wartość p <sup>1</sup>	RR [95% CI]*, wartość p	RD [95% CI]*, wartość p
Ataki o nasileniu łagodnym	8,7 [-15,6; 32,0] p=0,29	4,56 [0,50; 41,54] p=0,1788	0,09 [-0,04; 0,21] p=0,1828	18,3 [5,4; 40,6] <sup>2</sup> p=0,02	8,48 [1,08; 66,75] p=0,0422	0,18 [0,03; 0,34] NNT=6 [3; 37] p=0,0209
Ataki o nasileniu umiarkowanym	-23,9 [-46,7; 0,7] p=0,08	0,61 [0,35; 1,05] p=0,0753	-0,24 [-0,47; 0,00] p=0,0464	-26,5 [-48,2; -2,5] p=0,05	0,57 [0,32; 0,99] p=0,0454	-0,26 [-0,49; -0,04] NNT=4 [3; 28] p=0,0231
Ataki o nasileniu ciężkim	-26,7 [-48,9; -2,8] p=0,02	0,22 [0,05; 0,88] p=0,0324	-0,27 [-0,44; -0,09] NNT=4 [3; 11] p=0,0028	-20,4 [-42,5; 3,5] p=0,09	0,40 [0,15; 1,10] p=0,0769	-0,20 [-0,40; -0,01] p=0,0376
<b>Od 0 do 69 dnia</b>						
Ataki o nasileniu łagodnym	b.d.	3,04 [0,60; 15,44] p=0,1807	0,10 [-0,05; 0,25] p=0,1922	b.d.	4,24 [0,92; 19,55] p=0,0638	0,16 [0,00; 0,32] p=0,0550
Ataki o nasileniu umiarkowanym	b.d.	0,45 [0,24; 0,84] p=0,0118	-0,36 [-0,59; -0,14] NNH=3 [2; 8] p=0,0016	b.d.	0,47 [0,26; 0,85] p=0,0118	-0,35 [-0,57; -0,13] NNH=3 [2; 8] p=0,0021
Ataki o nasileniu ciężkim	b.d.	0,34 [0,08; 1,44] p=0,1429	-0,15 [-0,31; 0,02] p=0,0760	b.d.	0,47 [0,14; 1,59] p=0,2257	-0,12 [-0,28; 0,05] p=0,1766
<b>Od 70 do 182 dnia</b>						
Ataki o nasileniu łagodnym	2,3 [-22,6; 26,9] p>0,99	1,42 [0,21; 9,46] p=0,7151	0,02 [-0,10; 0,15] p=0,7214	8,4 [-16,0; 31,7] p=0,39	2,55 [0,50; 12,98] p=0,2589	0,08 [-0,06; 0,23] p=0,2573
Ataki o nasileniu umiarkowanym	-53,3 [-72,1; -29,8] p<0,001	0,18 [0,06; 0,53] p=0,0019	-0,53 [-0,73; -0,34] NNT=2 [2; 3] p<0,0001	-30,4 [-52,2; -5,9] p=0,03	0,53 [0,31; 0,93] p=0,0256	-0,30 [-0,54; -0,07] NNT=4 [2; 14] p=0,0101
Ataki o nasileniu ciężkim	-23,2 [-46,3; 2,1] p=0,02	0,14 [0,02; 1,4] p=0,0552	-0,23 [-0,39; -0,07] p=0,0048	-20,1 [-42,9; 4,2] p=0,05	0,26 [0,06; 1,08] p=0,0627	-0,20 [-0,37; -0,03] p=0,0205

b.d. - brak danych; LANA - lanadelumab.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>1</sup> wartości względem placebo oszacowane przy pomocy testu dokładnego Fischera; <sup>2</sup> 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).



#### 4.2.2.1.10. Średnia liczba ataków HAE zagrażających życiu (ang. *high-morbidity*)

Innym punktem końcowym o charakterze eksploracyjnym była ocena częstości występowania ataków HAE zagrażających życiu (ang. *high-morbidity*) w okresie od 0 do 182 dnia badania. Atak zagrażający życiu definiowano jako jakikolwiek 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).

Tab. 44. Średnia liczba ataków HAE zagrażających życiu w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie, N=27	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie, N=29	Placebo, N=41
Średnia [95% CI] <sup>1,2</sup>		
0,03 [0,01; 0,13]	0,03 [0,01; 0,12]	0,22 [0,14; 0,35]

LANA - lanadelumab.

<sup>1</sup> liczba ataków w miesiącu (w ciągu 4 tygodni); <sup>2</sup> wyniki modelu regresji Poissona uwzględniającego nadmierne rozproszenie, z grupą leczenia oraz znormalizowaną wyjściową częstością ataków jako efektami stałymi oraz logarytmem czasu obserwacji dla każdego chorego jako zmienną przesunięcia (offset); wartości p względem placebo (test Walda).

##### 4.2.2.1.10.1. Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo

Ataki HAE występowały ze średnią częstością 0,03 (95% CI: 0,01; 0,13) ataków zagrażających życiu/miesiąc w ramieniu leczonym lanadelumabem w dawce 300 mg co 2 tygodnie oraz 0,22 (95% CI: 0,14; 0,35) ataków w grupie pacjentów przyjmujących placebo. Odnotowano istotne różnice średnich pomiędzy obiema grupami (MD=-0,19; 95% CI: -0,30; -0,07; p=0,001). Wartość wskaźnika częstości wyniosła RR=0,15 (95% CI: 0,04; 0,65; p = 0,01), co oznacza zmniejszenie częstości występowania ataków HAE zagrażających życiu o 85%.

##### 4.2.2.1.10.2. Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo

W trakcie 26-tygodniowego okresu leczenia odnotowano średnio 0,03 (95% CI: 0,01; 0,12) ataków HAE zagrażających życiu/miesiąc w grupie pacjentów otrzymujących lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie i 0,22 (95% CI: 0,14; 0,35) ataków zagrażających życiu w grupie placebo. Obserwowana różnica średnich pomiędzy grupami była istotna statystycznie i wyniosła MD=-0,19 (95% CI: -0,30; -0,08; p<0,001). Wartość wskaźnika częstości wyniosła RR=0,14 (95% CI: 0,03; 0,58; p=0,007, co oznacza zmniejszenie częstości występowania ataków HAE zagrażających życiu o 86%.

Tab. 45. Średnia liczba ataków HAE zagrażających życiu w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo		LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo	
MD [95% CI], wartość p <sup>1,2</sup>	RR [95% CI], wartość p <sup>3</sup>	MD [95% CI], wartość p <sup>1,2</sup>	RR [95% CI], wartość p <sup>3</sup>
-0,19	0,15	-0,19	0,14

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo		LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo	
[-0,30; -0,07] p=0,001	[0,04; 0,65] p=0,01	[-0,30; -0,08] p<0,001	[0,03; 0,58] p=0,007

LANA - lanadelumab.

<sup>1</sup> wartości oszacowane na podstawie nieliniowej funkcji parametrów modelu; wartości p względem placebo (test Walda); <sup>2</sup> inne dane raportowano w abstrakcie doniesienia konferencyjnego Bernstein 2018; średnia częstość ataków o dużej chorobowości w grupach lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie, lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie i placebo wyniosła odpowiednio 0,06 (SD=0,19) ataku/miesiąc; 0,03 (SD=0,08) ataku/miesiąc i 0,29 (SD=0,58) ataku/miesiąc, średnia procentowa zmiana względem grupy placebo wyniosła w grupie lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie 84,7% (95% CI: 96,4; 35,1) a w grupie lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie 86,3 (95% CI: 96,8; 42,1); <sup>3</sup> wyniki modelu regresji Poissona uwzględniającego nadmierne rozproszenie, z grupą leczenia oraz znormalizowaną wyjściową częstością ataków jako efektami stałymi oraz logarytmem czasu obserwacji dla każdego chorego jako zmienną przesunięcia (offset); wartości p względem placebo (test Walda).

#### 4.2.2.1.11. Leczenie ratunkowe stosowane w czasie ataku HAE

W suplemencie do głównej publikacji Banerji 2018 zamieszczono informacje na temat leczenia na żądanie stosowanego w czasie ataków HAE w okresie od 0 do 182 dnia badania. Dodatkowo, w abstrakcie doniesienia konferencyjnego Banerji 2018a przedstawiono dane na temat częstości stosowania leczenia na żądanie podawanego w czasie ataków HAE w okresie leczenia w okresie od 70 do 182 dnia badania HELP, natomiast w doniesieniu Cicardi 2019 - w całym okresie leczenia od 0 do 182 dnia badania.

##### 4.2.2.1.11.1. Leczenie ratunkowe stosowane w czasie ataku HAE

Tab. 46. Odsetek pacjentów stosujących leczenie ratunkowe stosowane w czasie ataków HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	Placebo
<b>Jakikolwiek rodzaj leczenia na żądanie <sup>1,2</sup></b>			
n/N, %	12/27 (44,4%)	16/29 (55,2%)	40/41 (97,6%)
Liczba ataków	38	87	506

LANA - lanadelumab.

<sup>1</sup> żadnemu pacjentowi z rozważanych grup nie podawano świeżo mrożonego osocza jako leczenia stosowanego na żądanie; <sup>2</sup> w abstrakcie konferencyjnym Banerji 2018a przedstawiono dane dotyczące procentowej zmiany średnich częstości leczenia na żądanie; dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo wyniosła ona 86,7% (95% CI: 73,8; 93,3).

##### 4.2.2.1.11.1.1. Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo

W ramieniu lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie w porównaniu do ramienia placebo odnotowano istotne zmniejszenie odsetka chorych wymagających zastosowania jakiegokolwiek leczenia na żądanie w czasie ataku HAE (RR=0,46 95% CI: 0,30; 0,70, dając NNT=2; 95% CI: 2; 3; p=0,0003).



#### 4.2.2.1.11.1.2. Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo

Wśród pacjentów stosujących lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie istotnie mniej chorych wymagało podania jakiegokolwiek leczenia na żądanie w czasie ataku HAE w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (RR=0,57; 95% CI: 0,41; 0,79, przy NNT=3; 95% CI: 2; 5; p=0,0008).

Tab. 47. Leczenie ratunkowe stosowane w czasie atak HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo		LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo	
RR [95% CI]*, wartość p	RD [95% CI]*, wartość p	RR [95% CI]*, wartość p	RD [95% CI]*, wartość p
Jakikolwiek rodzaj leczenia na żądanie <sup>1,2</sup>			
0,46 [0,30; 0,70] p=0,0003	-0,53 [-0,72; -0,34] NNT=2 [2; 3] p<0,0001	0,57 [0,41; 0,79] p=0,0008	-0,42 [-0,61; -0,24] NNT=3 [2; 5] p<0,0001

LANA - lanadelumab.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>1</sup> żadnemu pacjentowi z rozważanych grup nie podawano świeżo mrożonego osocza jako leczenia stosowanego na żądanie; <sup>2</sup> w abstrakcie doniesienia konferencyjnego Banerji 2018a przedstawiono dane dotyczące procentowej zmiany średnich częstości leczenia na żądanie; dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo wyniosła ona 86,7% (95% CI: 73,8; 93,3).

#### 4.2.2.1.11.2. Częstość leczenia na żądanie stosowanego w czasie ataku HAE

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

Tab. 48. Częstość leczenia na żądanie stosowanego w czasie ataków HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie, N=27	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie, N=29	Placebo, N=41
Średnia [95% CI]			
Od 0 do 182 dnia	0,27 [b.d.]	0,48 [b.d.]	0,27 [b.d.]
Od 70 do 182 dnia	b.d.	b.d.	b.d.

LANA - lanadelumab; b.d. - brak danych.

#### 4.2.2.1.11.2.1. Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo

W grupie lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie odnotowano średnie procentowe zmniejszenie częstości stosowania leczenia na żądanie względem placebo o 86,7% (95% CI: 73,8%; 93,3%; p<0,001) w całym okresie leczenia oraz o 92,5% (95% CI: 80,0%; 97,1%; p<0,001) w okresie od 70 do 182 dnia leczenia.



#### 4.2.2.1.11.2.2. Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo

Podczas porównania lanadelumabu w dawce 300 mg podawanego co 4 tygodnie z placebo, w całym okresie leczenia odnotowano istotne procentowe zmniejszenie częstości stosowania leczenia na żądanie w grupie aktywnego leczenia o 76,4% (95% CI: 61,4%; 85,6%;  $p < 0,001$ ).

Tab. 49. Częstość leczenia na żądanie stosowanego w czasie ataków HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo
Średnia procentowa zmiana [95% CI], wartość p	Średnia procentowa zmiana [95% CI], wartość p
<b>Od 0 do 182 dnia</b>	
-86,7 [-93,3; -73,8] $p < 0,001$	-76,4 [-85,6; -61,4] $p < 0,001$
<b>Od 70 do 182 dnia</b>	
-92,5 [-97,1; -80,0]	b.d.

LANA - lanadelumab; b.d. - brak danych.

#### 4.2.2.1.12. Leczenie wspomagające stosowane w czasie ataku HAE

Autorzy w suplemencie do publikacji Banerji 2018 zamieścili informacje na temat leczenia wspomagającego stosowanego w czasie ataku HAE w okresie leczenia od 0 do 182 dnia. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tab. 50. Odsetek pacjentów stosujących leczenie wspomagające w czasie ataków HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	Placebo
<b>Jakiegokolwiek leczenie wspomagające</b>			
n/N, %	1/27 (3,7%)	2/29 (6,9%)	13/41 (31,7%)
Liczba ataków	2	8	30
<b>Dożylna podaż płynów</b>			
n/N, %	1/27 (3,7%)	1/29 (3,4%)	2/41 (4,9%)
Liczba ataków	1	1	2
<b>Leczenie bólu</b>			
n/N, %	0/27 (0%)	2/29 (6,9%)	10/41 (24,4%)
Liczba ataków	0	8	20
<b>Podanie leków przeciwwymiotnych</b>			
n/N, %	1/27 (3,7%)	1/29 (3,4%)	3/41 (7,3%)
Liczba ataków	1	1	8
<b>Inne</b>			
n/N, %	1/27 (3,7%)	1/29 (3,4%)	4/41 (9,8%)
Liczba ataków	1	1	7

LANA - lanadelumab.

#### 4.2.2.1.12.1. Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo

Wśród pacjentów leczonych lanadelumabem w dawce 300 mg co 2 tygodnie w porównaniu do chorych z ramienia placebo, odnotowano istotne zmniejszenie prawdopodobieństwa konieczności zastosowania jakiegokolwiek leczenia wspomagającego (RR=0,12; 95% CI: 0,02; 0,84, dając NNT=4; 95% CI: 3; 9; p=0,0331). W przypadku pozostałych analizowanych terapii wspomagających (konieczności dożylnego podania płynów, leczenia bólu, podania leków przeciwwymiotnych lub innych terapii) odsetek pacjentów, u których występowała konieczność ich zastosowania był niższy w ramieniu lanadelumabu w porównaniu do placebo, jednak odnotowane różnice nie były istotne statystycznie.

#### 4.2.2.1.12.2. Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo

Ryzyko względne konieczności zastosowania jakiegokolwiek leczenia wspomagającego było istotnie niższe podczas terapii lanadelumabem w dawce 300 mg co 4 tygodnie w porównaniu do placebo (RR=0,22; 95% CI: 0,05; 0,89, dając NNT=5; 95% CI: 3; 13; p=0,0340). Podobnie jak w przypadku dawkowania 300 mg co 2 tygodnie, podanie lanadelumabu co 4 tygodnie wiązało się z niższym odsetkiem chorych wymagających zastosowania leczenia wspomagającego polegającego na dożylnym podaniu płynów, leczeniu bólu, podaniu leków przeciwwymiotnych lub zastosowaniu innych terapii, jednak odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Tab. 51. Leczenie wspomagające stosowane w czasie ataku HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo		LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo	
RR [95% CI]*, wartość p	RD [95% CI]*, wartość p	RR [95% CI]*, wartość p	RD [95% CI]*, wartość p
<b>Jakikolwiek leczenie wspomagające</b>			
0,12 [0,02; 0,84] p=0,0331	-0,28 [-0,44; -0,12] NNT=4 [3; 9] p=0,0006	0,22 [0,05; 0,89] p=0,0340	-0,25 [-0,42; -0,08] NNT=5 [3; 13] p=0,0042
<b>Dożylna podaż płynów</b>			
0,76 [0,07; 7,97] p=0,8184	-0,01 [-0,11; 0,09] p=0,8126	0,71 [0,07; 7,43] p=0,7726	-0,01 [-0,11; 0,08] p=0,7646
<b>Leczenie bólu</b>			
0,07 [0,00; 1,17] p=0,0644	-0,24 [-0,38; -0,10] p=0,0006	0,28 [0,07; 1,20] p=0,0860	-0,17 [-0,34; -0,01] p=0,0327
<b>Podanie leków przeciwwymiotnych</b>			
0,51 [0,06; 4,62] p=0,5460	-0,04 [-0,14; 0,07] p=0,5077	0,47 [0,05; 4,31] p=0,5051	-0,04 [-0,14; 0,07] p=0,4649
<b>Inne</b>			
0,38 [0,04; 3,22] p=0,3743	-0,06 [-0,18; 0,05] p=0,3041	0,35 [0,04; 3,00] p=0,3406	-0,06 [-0,18; 0,05] p=0,2719

LANA - lanadelumab; \* obliczono na podstawie dostępnych danych.



### 4.2.2.1.13. Średni czas trwania ataku HAE

W ramach predefiniowanych analiz eksploracyjnych w badaniu HELP oceniano wpływ stosowanego leczenia na czas trwania ataków HAE. W suplemencie do głównej publikacji Banerji 2018 przedstawiono dane dotyczące średniego czasu trwania ataku HAE mierzonego w godzinach w okresie od 0 do 182 dnia leczenia oraz dane dotyczące odsetków chorych doświadczających ataków HAE skategoryzowanych z uwagi na czas ich trwania: <12 godzin, 12-24 godziny, >24 godzin i nie przekraczających 48 godzin oraz >48 godzin.

Tab. 52. Średni czas trwania ataku HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie, N=15	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie, N=20	Placebo, N=40
<b>Średnia<sup>1</sup> (SD) [godziny]</b>		
26,6 (22,73)	26,0 (21,10)	33,5 (23,41)

LANA - Lanadelumab.

<sup>1</sup> średni czas trwania ataku stanowi wartość uśrednioną dla każdego z pacjentów (w obliczeniach uwzględniono jedynie chorych z atakami, odpowiednio n=15 w grupie lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie, n=20 w grupie lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie i n=40 w grupie placebo).

#### 4.2.2.1.13.1. Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo

Średni czas trwania ataku w grupie pacjentów stosujących lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie był krótszy niż w grupie placebo, wynosił odpowiednio 26,6 (SD: 22,73) godzin vs 33,5 (SD: 23,41) godzin, ale odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie (MD=6,9; 95% CI: -21,2; 7,4; p=0,330).

#### 4.2.2.1.13.2. Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo

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

Tab. 53. Porównanie średniego czasu trwania ataku HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo
<b>MD [95% CI], wartość p<sup>1</sup></b>	<b>MD [95% CI], wartość p<sup>1</sup></b>
-6,9 [-21,2; 7,4] p=0,330	-7,4 [-19,5; 4,7] p=0,222

LANA - lanadelumab.

<sup>1</sup> wartości względem placebo oszacowane przy pomocy testu t; wartości oszacowane na podstawie danych źródłowych nieznacznie się różnią, dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: MD=-6,90 (-20,50; 6,70), p=0,3200, dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: MD=-7,50 (-19,25; 4,25), p=0,2111.



### 4.2.2.1.13.3. Liczba pacjentów z atakami HAE według czasu trwania

Tab. 54. Odsetek pacjentów z atakami HAE według czasu trwania w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	Placebo
<b>&lt;12 godzin</b>			
n/N, %	5/27 (18,5%)	6/29 (20,7%)	8/41 (19,5%)
<b>12-24 godziny</b>			
n/N, %	3/27 (11,1%)	6/29 (20,7%)	10/41 (24,4%)
<b>&gt;24 godziny do 48 godzin</b>			
n/N, %	4/27 (14,8%)	6/29 (20,7%)	12/41 (29,3%)
<b>&gt;48 godzin</b>			
n/N, %	3/27 (11,1%)	2/29 (6,9%)	10/41 (24,4%)

LANA - lanadelumab; \* obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### 4.2.2.1.13.3.1. Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo

Odsetki chorych, u których odnotowano wystąpienie ataku HAE były niższe w grupie otrzymującej lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w każdej z wyznaczonych kategorii czasu trwania ataku, jednak oszacowane różnice ryzyka względnego wystąpienia ataku HAE o danym czasie trwania nie osiągnęły istotności statystycznej.

#### 4.2.2.1.13.3.2. Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo

Dla drugiej z dawek lanadelumabu obserwowano podobny trend wskazujący na zmniejszenie odsetka pacjentów doświadczających ataków HAE w ramieniu aktywnego leczenia w porównaniu do placebo (z wyjątkiem ataków o czasie trwania do 12 godzin, w przypadku których częstość w grupie stosującej lanadelumab i placebo wyniosła odpowiednio 20,7% i 19,5%), jednak odnotowane prawdopodobieństwo wystąpienia ataku HAE o danym czasie trwania nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami.

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

Tab. 55. Porównanie odsetka pacjentów z atakami HAE według czasu trwania w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo		LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo	
RR [95% CI]*,	RD [95% CI]*,	RR [95% CI]*,	RD [95% CI]*,

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo		LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo	
wartość p	wartość p	wartość p	wartość p
<b>&lt;12 godzin</b>			
0,95 [0,35; 2,60] p=0,9189	-0,01 [-0,20; 0,18] p=0,9185	1,06 [0,41; 2,73] p=0,9033	0,01 [-0,18; 0,20] p=0,9038
<b>12-24 godziny</b>			
0,46 [0,14; 1,51] p=0,1973	-0,13 [-0,31; 0,04] p=0,1415	0,85 [0,35; 2,07] p=0,7181	-0,04 [-0,23; 0,16] p=0,7135
<b>&gt;12 do 48 godzin</b>			
0,51 [0,18; 1,41] p=0,1916	-0,14 [-0,34; 0,05] p=0,1427	0,71 [0,30; 1,67] p=0,4275	-0,09 [-0,29; 0,12] p=0,4071
<b>&gt;48 godzin</b>			
0,46 [0,14; 1,51] p=0,1973	-0,13 [-0,31; 0,04] p=0,1415	0,28 [0,07; 1,20] p=0,0860	-0,17 [-0,34; -0,01] p=0,0327

LANA - lanadelumab; \* obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### 4.2.2.1.14. Rutynowe leczenie zapobiegawcze lanadelumabem w profilaktyce przedzabiegowej

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

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



Tab. 56. Rutynowe leczenie zapobiegawcze lanadelumabem w profilaktyce przedzabiegowej w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

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

LANA - lanadelumab; STP - profilaktyka krótkoterminowa (ang. *short-term prophylaxis*).

## 4.2.2.2. Badanie o akronimie HELP-OLE

### 4.2.2.2.1. Średnia liczba ataków HAE

Informacje o średniej liczbie ataków, z najdłuższego okresu obserwacji badania HELP OLE przedstawiono w pełnotekstowej publikacji Banerji 2022, zawierającej finalne wyniki badania HELP OLE oraz w abstraktach konferencyjnych Banerji 2020a, Busse 2020 (ocena w podgrupie chorych w wieku 12 do <18 lat), Craig 2022 (ocena w podgrupie chorych w wieku <18 lat), Banerji 2020 (podgrupy wyróżnione względem wyjściowej częstości ataków), Banerji 2021, Paes 2021 (podgrupy wyróżnione względem stosowania bądź nie rutynowego leczenia zapobiegawczego) i Maurer 2021 (podgrupy pacjentów wyróżnione ze względu na cechy demograficzne i wyjściowe).

Zgodnie z finalnymi wynikami dotyczącymi skuteczności lanadelumabu, spośród 212 pacjentów otrzymujących lanadelumab (n=109 pacjentów, którzy ukończyli badanie HELP - ang. *rollover*; N=103 pacjentów, którzy nie uczestniczyli w badaniu HELP - ang. *non-rollover*), 92,5% ukończyło terapię przez  $\geq 12$  miesięcy, a 81,6% ukończyło terapię przez  $\geq 30$  miesięcy (mediana [zakres]: 33,0 [1,4; 34,2] miesięcy w badaniu) (Banerji 2020a).

Tab. 57. Średnia liczba ataków w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP OLE (Banerji 2020a).

Średnia (SD) ataków/miesiąc	Pacjenci, którzy ukończyli badanie HELP (ang. <i>rollover</i> ), N=109	Pacjenci, którzy nie uczestniczyli w badaniu HELP (ang. <i>non-rollover</i> ), N=103	Populacja ogólna, N=212
<b>Ataki HAE - ogółem</b>			
Wartość wyjściowa <sup>1</sup>	3,52 (2,48)	2,55 (2,75)	3,05 (2,66)
Okres leczenia <sup>2</sup>	0,27 (0,58)	0,22 (0,52)	0,25 (0,55)
Redukcja w stosunku do wartości wyjściowych	3,26 (2,41) 92,4% (12,8)	2,33 (2,66) 82,0% (96,8)	2,80 (2,57) 87,4% (67,7)
<b>Ataki HAE wymagające doraźnego leczenia</b>			
Wartość wyjściowa <sup>1</sup>	3,04 (2,71)	b.d.	3,04 (2,71)
Okres leczenia <sup>2</sup>	0,20 (0,43)	0,21 (0,52)	0,20 (0,47)
Redukcja w stosunku do wartości wyjściowych	2,84 (2,62) 93,4% (11,0)	b.d.	2,84 (2,62) 93,4% (11,0)
<b>Ataki HAE umiarkowane/poważne</b>			
Wartość wyjściowa <sup>1</sup>	2,36 (2,14)	1,68 (2,43)	2,03 (2,31)
Okres leczenia <sup>2</sup>	0,21 (0,48)	0,19 (0,51)	0,20 (0,50)
Redukcja w stosunku do wartości wyjściowych	2,14 (2,04) 91,5% (15,5)	1,48 (2,35) 76,9% (104,8)	1,82 (2,22) 84,3% (74,6)



LANA - lanadelumab; b.d. - brak danych.

<sup>1</sup> w przypadku pacjentów po przewróceniu leczenia wartość wyjściową mierzono w okresie wstępnym badania HELP. W przypadku pacjentów, którzy nie przenieśli leczenia, wartość wyjściową ustalono na podstawie historii ataków zgłoszonej przez pacjenta; <sup>2</sup> okres leczenia pacjentów po przewróceniu leczenia rozpoczynał się po otrzymaniu przez pacjenta drugiej dawki, tj. wyniki wykluczają okres dawkowania i oczekiwania. Okres leczenia pacjentów, którzy nie przeszli na leczenie, rozpoczynał się w dniu 0.

Wyłączając okres dawkowania i oczekiwania u pacjentów z grupy *rollover*, w okresie leczenia wystąpiło łącznie 1181 napadów HAE. Maksymalne nasilenie napadu HAE było umiarkowane u 34,0% pacjentów i ciężkie u 20,1%. Leczenie lanadelumabem zmniejszyło częstość napadów HAE o 87,4% w porównaniu z wartością wyjściową (92,4% w przypadku grupy *rollover*, 82,0% w przypadku *non-rollover*). Wyraźne zmniejszenie odnotowano również w częstości ataków wymagających natychmiastowego leczenia (93,4%), umiarkowanych lub ciężkich ataków (84,3%) oraz ataków zagrażających życiu (96,5%). U większości pacjentów (96,6%) w okresie leczenia zmniejszyła się częstość napadów HAE o  $\geq 50\%$ ; u 75,5% pacjentów uzyskano zmniejszenie o  $\geq 90\%$ . Warto zauważyć, że średni miesięczny wskaźnik ataków (SD) wynoszący 3,1 (2,7) na początku badania zmniejszył się do 0,4 (0,9) w ciągu miesiąca od rozpoczęcia leczenia. Ogółem u 196 z 209 pacjentów, u których dostępne były dane (93,8%) wystąpił  $< 1$  potwierdzony przez badacza atak HAE miesięcznie w okresie leczenia (Banerji 2022).

W zidentyfikowanym abstrakcie Banerji 2021, średni (SD) wyjściowy współczynnik ataków wyniósł 3,52 (2,48) i 2,55 (2,75) ataków/4 tygodnie, odpowiednio w przypadku pacjentów *rollover* i *non-rollover*. W przypadku pacjentów z grupy *rollover* z wyjściową częstością ataków wynoszącą 1- $< 2$ , 2- $< 3$  i  $\geq 3$  ataków/4 tygodnie, lanadelumab zmniejszał częstość ataków średnio (SD) o 91,4% (14,3; n=34), 94,5% (11,4; n=19) i 92,2% (12,4; n=53) w porównaniu z wartością wyjściową. W przypadku pacjentów *non-rollover*, częstość ataków zmniejszyła się odpowiednio o 93,6% (13,9; n=39), 89,3% (22,9; n=11) i 93,2% (9,7; n=28) w porównaniu z wartością wyjściową (Banerji 2021).

Tab. 58. Ocena miesięcznej częstości występowania ataków HAE w podgrupach pacjentów w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP OLE (abstrakty konferencyjne Busse 2020, Banerji 2020, Paes 2021).

Oceniany parametr	Grupa pacjentów, którzy ukończyli badanie HELP (ang. <i>rollover</i> ), N=109	Grupa pacjentów, którzy nie uczestniczyli w badaniu HELP (ang. <i>non-rollover</i> ), N=103
<b>Podgrupa pacjentów w wieku od 12 do <math>&lt; 18</math> lat</b>		
Liczba pacjentów, n (%)	8/109 (7,3%)	12/103 (12,6)%
Wyjściowa miesięczna częstość ataków HAE (SD)	1,65 (1,158)	1,54 (0,971)
Miesięczna częstość ataków HAE (SD) w trakcie leczenia	0,24 (0,346) -88,9% (11,27)	0,06 (0,115) -96,7% (6,37)
<b>Podgrupy wyróżnione na podstawie wyjściowej miesięcznej częstości ataków, mediana % zmniejszenia częstości ataków od wartości wyjściowej (zakres)</b>		
$< 1$ , n=25 (11,8%), 0 vs 25	-92,2% (-100,0%; 852,8%)	
1 do $< 2$ , n=74 (34,9%), 35 vs 39	-100,0% (-100,0%; -32,4%)	
2 do $< 3$ , n=30 (14,2%), 19 vs 11	-98,1 (-100,0%; -21,7%)	
$\geq 3$ , n=83 (39,2%), 55 vs 28	-96,5% (-100,0%; -32,4%)	



Oceniany parametr	Grupa pacjentów, którzy ukończyli badanie HELP (ang. <i>rollover</i> ), N=109	Grupa pacjentów, którzy nie uczestniczyli w badaniu HELP (ang. <i>non-rollover</i> ), N=103
<b>Podgrupy wyróżnione względem wcześniejszego stosowania rutynowego leczenia zapobiegawczego, średnia liczba ataków (SD)</b>		
Chorzy otrzymujących w rutynowym leczeniu zapobiegawczym C1-INH	N = 106/212 (50,0%, 53 vs 53) Średnia liczba ataków w wywiadzie: 3,32 (2,97) Średnia liczba ataków podczas terapii lanadelumabem: 0,28 (0,57) Średnie zmniejszenie o 82,0%	
Chorzy otrzymujący w rutynowym leczeniu zapobiegawczym inny LTP niż C1-INH	N=19/212 (9%) Zaobserwowano zmniejszenie częstości ataków po zastosowaniu lanadelumabu	
Chorzy nie otrzymujący rutynowego leczenia zapobiegawczego	N = 87/212 (41,0%, 47 vs 40) Średnia liczba ataków w wywiadzie: 2,89 (2,39) Średnia liczba ataków w trakcie terapii lanadelumabem: 0,21 (0,57) Średnie zmniejszenie o 93,0%	

LANA - lanadelumab; b.d. - brak danych.

Podobnie jak w przypadku całej analizowanej populacji, lanadelumab w dużym stopniu zmniejszył częstość ataków HAE w porównaniu do okresu przed leczeniem w podgrupie chorych w wieku od 12 do <18 lat, zarówno w grupie *rollover* (zmniejszenie o 88,9% [SD: 11,27]), jak i w grupie *non-rollover* (zmniejszenie o 96,7% [SD: 6,37]) (Busse 2020). Co więcej, u pacjentów w wieku <18 lat, przedstawionych w doniesieniu Craig 2022, średnia (SD) częstość ataków zmniejszyła się z 1,58 (1,02) ataków/miesiąc na początku leczenia do 0,11 (0,20) w trakcie leczenia (redukcja o 94,7%). U 8 (38,1%) nastoletnich pacjentów w trakcie leczenia nie występowały ataki a średnio 99,1% dni było wolnych od ataków (Craig 2022). Rozpatrując medianę procentowego zmniejszenia częstości ataków od wartości wyjściowej w zależności od wyjściowej liczby ataków, obserwowano znaczną redukcję po zastosowaniu lanadelumabu w każdej z wyróżnionych podgrup, względem wyjściowej liczby ataków zmniejszenie ich częstości było większe niż 90% (Banerji 2020). Wcześniejsze stosowanie rutynowego leczenia zapobiegawczego nie wpływało widocznie na efektywność lanadelumabu - zmniejszenie częstości występowania ataków w ciągu miesiąca było podobne w grupie otrzymującej profilaktykę oraz w grupie nie otrzymującej profilaktyki: średnio o 82,0% vs 93,0%. Autorzy zaznaczyli, że pacjenci otrzymujący rutynowe leczenie zapobiegawcze inne niż C1-INH również doświadczali podobnego co pozostałe podgrupy zmniejszenia częstości ataków HAE podczas terapii lanadelumabem (Paes 2021).

W abstrakcie Riedl 2019 przedstawiono dane dla okresu leczenia bez zaślepienia dotyczące liczby ataków wśród pacjentów z grup *rollover* i *non-rollover*, którzy wcześniej stosowali rutynowe leczenie zapobiegawcze ataków HAE za pomocą C1-INH. Dane dotyczące liczby ataków wśród chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie w badaniu HELP, przedstawiono w abstrakcie Jacobs 2019, natomiast dane odnoszące się do pacjentów, którzy w badaniu HELP otrzymywali placebo - w abstrakcie Tachdijan 2018. Dodatkowo w abstrakcie Lumry 2018 przedstawiono dane dla chorych, którym lanadelumab podawany był przez personel medyczny lub był administrowany samodzielnie (w domu lub w klinice).

Spośród pacjentów włączonych do okresu leczenia bez zaślepienia z grup *rollover* i *non-rollover* rutynowe leczenie zapobiegawcze ataków, polegające na podawaniu C1-INH, stosowało odpowiednio po 53 osoby. Chorzy po leczeniu lanadelumabem w dawce 300 mg co 2 tygodnie osiągnęli średnie zmniejszenie częstości ataków o 74,8% (mediana zmniejszenia

97,4%). Przedstawiono również wyniki dla pacjentów niestosujących wyjściowo rutynowego leczenia zapobiegawczego ataków HAE, w której to grupie średnie zmniejszenie częstości ataków wyniosło 90,2% (mediana zmniejszenia 100,0%). Jak zaznaczyli autorzy abstraktu Riedl 2019, pacjenci, którzy stosowali wyjściowo inną niż C1-INH formę rutynowego leczenia zapobiegawczego (n=19) również wykazywali zmniejszenie częstości ataków HAE po leczeniu lanadelumabem.

Tab. 59. Średnia liczba ataków wśród pacjentów stosujących bądź nie stosujących leczenia zapobiegawczego w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP OLE (Riedl 2019).

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie						
n/N	Średnia liczba ataków/miesiąc (SD)		Mediana częstości ataków/miesiąc (zakres)		Średnia zmiana (SD)	Mediana zmiany (zakres)
	W wywiadzie	Po leczeniu LANA	W wywiadzie	Po leczeniu LANA		
Pacjenci ogółem						
212/212	3,05 (2,66)	0,30 (0,628)	2,0 (b.d.)	0,0 (b.d.)	-85,3% (68,4)	-100% (b.d.)
Pacjenci stosujący rutynowe leczenie zapobiegawcze						
106/212	b.d.	b.d.	2,0 (0,0 - 15,4)	1,0 (0,0 - 4,1)	-74,8% (b.d.)	-97,4% (b.d.)
Pacjenci niestosujący rutynowego leczenia zapobiegawczego						
87/212	b.d.	b.d.	1,8 (0,0 - 27,6)	0,0 (0,0 - 4,9)	-90,2% (b.d.)	-100,0% (b.d.)

LANA - lanadelumab; b.d. - brak danych.

Tab. 60. Średnia liczba ataków w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu (ciąg dalszy): badanie o akronimie HELP OLE (Jacobs 2019, Tachdijan 2018, Lumry 2018).

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie				
n/N	Średnia liczba ataków/miesiąc (SD) Mediana częstości ataków/miesiąc (zakres)		Średnia zmiana (SD)	Mediana zmiany (zakres)
	W wywiadzie	Po leczeniu LANA		
Pacjenci z grupy LANA w dawce 150 mg co 4 tygodnie z brakiem odpowiedzi w badaniu HELP				
1/212	okres wprowadzający do badania HELP: 1,93; b.d.	<ul style="list-style-type: none"> <li>okres leczenia w badaniu HELP: 1,53; b.d.</li> <li>okres leczenia w badaniu HELP OLE: 0,75; b.d.</li> <li>okres stabilizacji w badaniu HELP OLE: 0,74; b.d.</li> </ul>	b.d.	b.d.
1/212	okres wprowadzający do badania HELP: 1,00; b.d.	<ul style="list-style-type: none"> <li>okres leczenia w badaniu HELP: 0,92; b.d.</li> <li>okres leczenia w badaniu HELP OLE: 0,63; b.d.</li> <li>okres stabilizacji w badaniu HELP OLE: 0,82; b.d.</li> </ul>	b.d.	b.d.
1/212	okres wprowadzający do badania HELP: 1,00; b.d.	<ul style="list-style-type: none"> <li>okres leczenia w badaniu HELP: 1,82; b.d.</li> <li>okres leczenia w badaniu HELP OLE: 0,92; b.d.</li> </ul>	b.d.	b.d.



LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie			
		• okres stabilizacji w badaniu HELP OLE: 0,19; b.d.	
Pacjenci z grupy placebo w badaniu HELP			
33/212	okres wprowadzający do badania HELP: 3,81 (3,0); 2,90 (1,0-14,0)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• okres leczenia w badaniu HELP: 2,39 (1,94); 1,82 (0,0-8,3),</li> <li>• okres leczenia w badaniu HELP OLE: 0,39 (0,90); 0,10 (0,0-4,9)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• okres leczenia w badaniu HELP vs okres leczenia w badaniu HELP OLE: -2,00 (1,96); -1,38 (-8,3; -0,1),</li> <li>• zmiana procentowa okres leczenia w badaniu HELP vs okres leczenia w badaniu HELP OLE: -81,9% (26,18); -98,5% (-100,0; -3,6)</li> </ul>
Pacjenci, którym lanadelumab podawany był przez personel badania lub był administrowany samodzielnie			
Podanie przez personel badawczy: 61 <sup>1</sup>	b.d.	b.d.	-2,1 (SD: 1,98); b.d.
Samo-wstrzyknięcie: 97 <sup>1</sup>	b.d.	b.d.	-3,3 (SD: 2,58); b.d.

LANA - lanadelumab; b.d. - brak danych.

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

W trakcie badania HELP, 3 pacjentów z grupy otrzymującej lanadelumab w dawce 150 mg co 2 tygodnie nie uzyskało odpowiedzi na leczenie. Jak podali autorzy abstraktu Jacobs 2019, podawanie tym pacjentom lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie poprawiło wyniki leczenia. U wszystkich chorych odnotowano zmniejszenie częstości ataków HAE o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim. Dodatkowo, u drugiego z pacjentów, u którego w czasie trwania badania HELP odnotowano 3 ataki o charakterze obrzęku krtani, po leczeniu lanadelumabem w dawce 300 mg co 2 tygodnie nie odnotowano żadnego tego typu ataku.

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

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

Co więcej, w abstrakcie Maurer 2021 przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu w podgrupach według cech demograficznych i wyjściowych pacjentów. Mediana zmniejszenia częstości ataków była stała niezależnie od płci pacjenta (redukcja o 99,1% u mężczyzn, 96,7% u kobiet), rasy (97,7% u rasy białej, 96,2% u rasy innej niż biała), typu HAE (97,7% typ 1, 96,7% typ 2), wieku (96,9% u pacjentów w wieku <18 lat, 97,2% w wieku 18-40 lat, 98,7% w wieku 40-65 lat, 93,4% w wieku ≥65 lat), BMI (99,1% w normie, 96,6% nadwaga, 97,2% otyłość), historii długotrwałego stosowania profilaktyki (96,7% stosowanie C1-INH, 98,9% brak LTP), historii ataków krtani (96,7% tak, 99,0% nie) i wyjściowego współczynnika ataków (95,1% w przypadku <1 ataku/miesiąc, 98,0% 1-<2 ataki/miesiąc, 98,8% 2-<3 ataki/miesiąc, 97,4% ≥3 ataki/miesiąc).

#### 4.2.2.2. Liczba dni bez ataków HAE

Według danych z całego okresu obserwacji badania HELP-OLE (Banerji 2022) po podaniu pierwszej dawki lanadelumabu (etap regularnego dawkowania w przypadku pacjentów *rollover*) atak nie wystąpił przez okres ≥6 i ≥12 miesięcy u odpowiednio 81,8% i 68,9% pacjentów. Ogółem 37,3% (n=78) pacjentów było wolnych od ataków przez cały okres obserwacji badania. Pacjenci byli wolni od ataku średnio przez 97,7% (6,0%) dni podczas leczenia, a średni czas trwania okresu wolnego od ataku wynosił 14,8 miesiąca (415,0 dni). Średni maksymalny czas trwania okresu wolnego od ataku wynosił 19,4 miesiąca (543,1 dnia). Do 4. tygodnia leczenia, 39,4%, 49,3% i 20,0% pacjentów wcześniej przydzielonych do grupy placebo, lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie i lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie w badaniu HELP doświadczyło pierwszego ataku. Do 10. tygodnia odpowiednie wartości procentowe wynosiły 78,8%, 67,8% i 44,0%. Mediana (95% CI) czasu do pierwszego ataku u pacjentów wcześniej przydzielonych do każdej z tych grup leczenia wynosiła odpowiednio 35 (26-45) dni, 53 (19-85) dni i 76 (41-111) dni (Banerji 2022).

Tab. 61. Wyniki drugorzędowych i trzeciorzędowych punktów końcowych związanych z występującymi atakami HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP OLE (Banerji 2022).

	Pacjenci, którzy ukończyli badanie HELP (ang. <i>rollover</i> )	Pacjenci, którzy nie uczestniczyli w badaniu HELP (ang. <i>non-rollover</i> )	Populacja ogólna
<b>Maksymalna istotność ataku, n (%)</b>			
n	106	103	209
Wolny od ataku	37 (34,9%)	41 (39,8%)	78 (37,3%)
Lagodny	9 (8,5%)	9 (8,7%)	18 (8,6%)
Umiarkowany	39 (36,8%)	32 (31,1%)	71 (34,0%)
Silny	21 (19,8%)	21 (20,4%)	42 (20,1%)
<b>Główna lokalizacja ataku, n (%)</b>			
Liczba ataków, n	649	532	1181
Brzuch	415 (63,9%)	303 (57,0%)	718 (60,8%)
Krtań	17 (2,6%)	27 (5,1%)	44 (3,7%)
Obwodowo	217 (33,4%)	202 (38,0%)	419 (35,5%)
<b>Okresy wolne od ataków</b>			
n	106	103	209



	Pacjenci, którzy ukończyli badanie HELP (ang. <i>rollover</i> )	Pacjenci, którzy nie uczestniczyli w badaniu HELP (ang. <i>non-rollover</i> )	Populacja ogólna
Liczba dni wolnych od ataków/4 tygodnie, średnia (SD) [zakres] <sup>1</sup>	27,3 (1,6) [14,4; 28,0]	27,4 (1,8) [15,1; 28,0]	27,3 (1,7) [14,4; 28,0]
Średni czas trwania okresów wolnych od ataków, miesiące, średnia (SD) [zakres] <sup>2</sup>	13,6 (11,4) [0,12; 32,5]	16,1 (13,2) [0,15; 34,2]	14,8 (12,4) [0,12; 34,2]
Średni maksymalny czas trwania okresu wolnego od ataku, miesiące, średnia (SD) [zakres] <sup>3</sup>	18,0 (10,3) [0,5; 32,5]	10,9 (11,9) [0,46; 34,2]	19,4 (11,2) [0,46; 34,2]

<sup>1</sup> dzień wolny od ataku zdefiniowano jako dzień kalendarzowy, w którym nie stwierdzono dziedzicznego napadu obrzęku naczynioruchowego potwierdzonego przez badacza. Za jeden miesiąc uważa się 4 tygodnie (28 dni). Wartości n reprezentują liczbę pacjentów, u których uzyskano dane dotyczące częstości napadów w okresie leczenia. Trzy osoby, które pod koniec badania nadal znajdowały się w okresie dawkowania i oczekiwania lub które przerwały leczenie w okresie dawkowania i oczekiwania, nie zostały uwzględnione w analizach; <sup>2</sup> uzyskano, biorąc średnią okresów wolnych od ataku dla każdego pacjenta; <sup>3</sup> uzyskuje się, biorąc pod uwagę maksimum indywidualnych okresów wolnych od ataków doświadczanych przez każdego pacjenta.

W abstrakcie Riedl 2020 i Riedl 2020a przedstawiono dane dotyczące długości okresu w czasie badania HELP OLE, w którym u leczonych lanadelumabem w dawce 300 mg co 2 tygodnie nie odnotowano ataków HAE. Dodatkowe informacje o pacjentach pozostających bez ataków HAE, pochodzące z najdłuższego okresu obserwacji badania HELP OLE, podczas którego pacjenci byli leczeni przez okres do 33 miesięcy po pierwszej dawce przedstawiono w doniesieniu Riedl 2020a i Riedl 2021. Co więcej, w abstrakcie Sussman 2023 oceniono, czy wcześniejsze stosowanie leków LTP wpływało na stan wolny od ataków u pacjentów, którzy przed lanadelumabem stosowali wyłącznie inhibitory C1 (C1-INH), tylko androgeny lub nie stosowali LTP.

Pacjenci uczestniczyli w badaniu średnio (zakres) 29,6 (1,4-34,2) miesięcy. U 46,2% (pacjenci z grupy *rollover*) i 56,3% (pacjenci z grupy *non-rollover*) pacjentów nie występowały ataki przez 6 miesięcy po pierwszej dawce. Pomiędzy 12. a <18. miesiącem leczenia u 69,3% pacjentów nie wystąpiły ataki (64,9% pacjenci z grupy *rollover*; 73,7% pacjenci z grupy *non-rollover*). Pomiędzy 18. a <24. miesiącem leczenia u 69,4% pacjentów nie wystąpiły ataki (69,9% pacjenci z grupy *rollover*; 68,8% pacjenci z grupy *non-rollover*). Pomiędzy 24. a <30. miesiącem leczenia u 71,4% pacjentów nie wystąpiły ataki (74,2% pacjenci z grupy *rollover*; 68,6% pacjenci z grupy *non-rollover*). Wśród pacjentów leczonych przez 12 miesięcy u 39,6% nie występowały ataki od 0. do 30. dnia miesiąca. Średni czas trwania okresu wolnego od napadów wyniósł 415,0 dni (zakres 3,3-957,0). Ogólnie rzecz biorąc, pacjenci byli wolni od ataków przez średnio (zakres) 98,6% dni leczenia.

Spśród łącznie 212 pacjentów zakwalifikowanych do badania HELP OLE, 96 pacjentów stosowało wyłącznie C1-INH, 10 pacjentów tylko androgeny a 80 pacjentów w ogóle nie stosowało wcześniejszej profilaktyki. Od 12. miesiąca do końca okresu leczenia odpowiednio 49,0%, 80,0% i 62,5% pacjentów leczonych wyłącznie C1-INH, samymi androgenami lub bez wcześniejszego leczenia LTP było wolnych od ataków. Średnia (%) dni wolnych od ataków u pacjentów wyniosła odpowiednio 98,1%, 99,5% i 99,0%. Średni i maksymalny czas trwania okresu wolnego od napadów od 12. miesiąca do końca leczenia wynosił odpowiednio 11,0 i



13,3, 16,4 i 18,2 miesiąca oraz 12,7 i 14,0 miesiąca dla każdej z grup. Spośród pacjentów leczonych wyłącznie C1-INH, samymi androgenami lub bez wcześniejszego stosowania LTP, u 57,3%, 90% i 58,8% maksymalny okres wolny od napadów trwał  $\geq 12$ . miesięcy (Sussman 2023).

#### 4.2.2.2.3. Rutynowe leczenie zapobiegawcze w profilaktyce przedzabiegowej

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

Tab. 62. Rutynowe leczenie zapobiegawcze w profilaktyce przedzabiegowej w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP OLE (Staubach 2019).

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

HAE - obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*); STP - profilaktyka krótkoterminowa (ang. *short-term prophylaxis*).

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

#### 4.2.2.3. Badanie DX-2930-02

Ocena skuteczności klinicznej w badaniu DX-2930-02 oparta była na ocenie liczby, częstości i rodzaju (nasilenie i lokalizacja) ataków HAE, gdzie każdy atak HAE traktowano jako zdarzenie niepożądane. Co więcej, prowadzono ocenę użycia leków w trakcie ostrych ataków HAE. Informacje na temat ataków, zarówno w trakcie leczenia w badaniu, jak i wartości wyjściowe przed jego rozpoczęciem, były raportowane przez chorych. Pacjenci mieli możliwość, jednak nie było to wymagane, zgłoszenia się do ośrodka prowadzącego badanie po ataku HAE w celu pobrania próbek krwi do oceny biomarkerów, stężenia funkcjonalnego C1-

INH, farmakokinetyki i farmakodynamiki (maksymalnie 4 wizyty na pacjenta, z czego nie więcej niż jedna mogła przypadać na okres 36. pierwszych dni od włączenia, chyba że przypadała ona na ten sam dzień co wizyta planowana). Odnotowywano zdarzenia występujące w okresie 7 dni (168 godzin).

Jako pojedynczy atak HAE traktowano zdarzenie występujące  $\geq 24$  godziny od rozpoczęcia i zakończenia poprzedniego ataku. W przypadku, gdy atak HAE występował i zakończył się w okresie przed podaniem pierwszej dawki przypisanego leczenia nie uwzględniano go w analizie skuteczności.

W ocenie skuteczności nie stosowano imputacji brakujących danych.

### 4.2.2.3.1. Średnia liczba ataków HAE

Wyjściowa liczba ataków HAE w okresie 3. miesięcy przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia wyniosła średnio 0,33 ataku/tydzień w grupie pacjentów przyjmujących lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie i 0,39 ataku/tydzień w grupie pacjentów przyjmujących placebo. W okresie obserwacji odnotowano istotne zmniejszenie średniej liczby ataków HAE/tydzień w grupie pacjentów przyjmujących lanadelumab w porównaniu do ramienia placebo, do odpowiednio 0 ataków/tydzień i 0,37 ataków/tydzień (MD=100%,  $p < 0,001$ ).

Tab. 63. Średnia liczba ataków HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie DX-2930-02.

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie, N=4		Placebo, N=11		LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo
Częstość wyjściowa <sup>1</sup>	Częstość w okresie od 8. do 50. dnia	Częstość wyjściowa <sup>1</sup>	Częstość w okresie od 8. do 50. dnia	Zmiana procentowa, wartość p <sup>2</sup>
Analiza pierwotna <sup>3</sup>				
0,33	0,0	0,39	0,37	100% $p < 0,001$

LANA - lanadelumab.

<sup>1</sup> w okresie 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki; <sup>2</sup> wartość p względem grupy placebo dla dni 8-50; <sup>3</sup> wartość wyznaczona w oparciu o ogólne równanie szacujące (ang. *general estimating equation*, GEE) dla powtarzalnych pomiarów/tydzień w ciągu okresu obserwacji (od 8. do 50. dnia), z wyjściową częstością ataków HAE jako kowariatą, grupą leczenia jako wartością stałą i pacjentem jako zmienną losową; z uwagi na fakt, że odnotowana częstość ataków HAE w grupie lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie była bardzo niska (0%) jako wartość zmiennej dla losowego chorego w tej grupie arbitralnie przyjęto wartość 0,000001.

### 4.2.2.3.2. Liczba pacjentów bez ataków HAE

W głównej publikacji Banerji 2017 przedstawiono dane dotyczące liczby chorych, u których w okresie od 8. do 50. dnia badania nie odnotowano ataku HAE. Dodatkowo w suplemencie publikacji odnaleziono dane na temat liczby ataków HAE przypadających na ten okres obserwacji.

W okresie pomiędzy 8. a 50. dniem badania wszyscy pacjenci przyjmujący lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie byli wolni od ataków HAE, podczas gdy wśród chorych z grupy placebo tacy pacjenci stanowili jedynie 27% (w grupie tej odnotowano łącznie 24 ataki HAE).



**Tab. 64. Odsetek pacjentów bez ataków HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie DX-2930-02.**

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie, N=4		Placebo, N=11	
n (%)	Liczba ataków	n (%)	Liczba ataków
0,33	0,0	0,39	0,37

LANA - lanadelumab.

<sup>1</sup> w okresie 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki; <sup>2</sup> wartość p względem grupy placebo dla dni 8-50; <sup>3</sup> wartość wyznaczona w oparciu o ogólne równanie szacujące (ang. *general estimating equation*, GEE) dla powtarzalnych pomiarów/tydzień w ciągu okresu obserwacji (od 8. do 50. dnia), z wyjściową częstością ataków HAE jako kowariatą, grupą leczenia jako wartością stałą i pacjentem jako zmienną losową; z uwagi na fakt, że odnotowana częstość ataków HAE w grupie lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie była bardzo niska (0%) jako wartość zmiennej dla losowego chorego w tej grupy arbitralnie przyjęto wartość 0,000001.

Prawdopodobieństwo braku ataku było istotnie wyższe w grupie lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie w porównaniu z grupą placebo (RB=3,09; 95% CI: 1,22; 7,81; p = 0,0174, dając NNT=2; 95% CI: 1; 3).

**Tab. 65. Porównanie odsetka pacjentów bez ataków HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie DX-2930-02.**

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs Placebo	
RB [95% CI], wartość p*	RD [95% CI], wartość p*
3,09 [1,22; 7,81] p=0,0174	0,73 [0,36; 1,10] p=0,0001 NNT= 2 [1; 3]

LANA - lanadelumab; \* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 4.2.2.3.3. Liczba ataków HAE obejmujących poszczególne obszary ciała

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

W trakcie okresu od 8. do 50. dnia badania nie odnotowano ataków HAE w grupie pacjentów przyjmujących lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie, podczas gdy w grupie placebo odnotowano łącznie 24 ataki: 13 z nich miało charakter obrzęku jamy brzusznej, 10 obrzęku obwodowego, a 1 atak obejmował krtani.

**Tab. 66. Liczba ataków HAE obejmujących poszczególne obszary ciała w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie DX-2930-02.**

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie, N=4	Placebo, N=11
<b>Ataki o charakterze obrzęku jamy ustnej</b>	
0	13
<b>Ataki o charakterze obrzęku krtani</b>	
0	1

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie, N=4	Placebo, N=11
Ataki o charakterze obrzęku obwodowego	
0	10

LANA - lanadelumab; z uwzględnieniem ataków HAE występujących u pacjentów, którzy otrzymali wyłącznie jedną dawkę przypisanego leczenia.

#### 4.2.2.3.4. Liczba ataków HAE według kategorii nasilenia

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

Spośród pacjentów przydzielonych do ramienia lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie u żadnego chorego nie odnotowano ataków HAE w okresie od 8. do 50. dnia obserwacji. W podanym okresie obserwacji w grupie placebo odnotowano 8 ataków o nasileniu łagodnym, 6 ataków o nasileniu umiarkowanym, 10 ataków o nasileniu ciężkim oraz 22 ataki wymagające zastosowania leczenia.

### 4.2.3. Jakość życia

#### 4.2.3.1. Badanie o akronimie HELP

##### 4.2.3.1.1. Zmiana wyniku kwestionariusza AE-QoL

W 26-tygodniowym okresie leczenia (od 0. do 182. dnia) oceniano zmianę wyniku kwestionariusza *Angioedema Quality of Life* (AE-QoL) - w publikacji Banerji 2018 przedstawiono informacje o zmianie wyniku całkowitego tego kwestionariusza. Dodatkowo, w pełnotekstowej publikacji Lumry 2021 przedstawiono wyniki jakości życia związanej ze zdrowiem ocenianej na podstawie kwestionariusza AE-QoL składającego się z czterech domen oraz kwestionariusza EQ-5D-5L w 0., 98. i 182. dniu badania.

Kwestionariusz AE-QoL to samodzielnie podawana, zwalidowana miara, która ocenia jakość życia związaną z obrzękiem naczynioruchowym w ciągu 4-tygodniowego okresu przypominania. Składa się z 17 elementów, z których z których każda ma 5-punktową skalę odpowiedzi w zakresie od 1 (nigdy) do 5 (bardzo często), używaną do uzyskania wyniku całkowitego i czterech wyników domenowych (funkcjonowanie, zmęczenie/nastroj, lęki/wstyd i odżywianie). Wyniki są przekształcane liniowo w skali od 0 do 100, przy czym niższe wyniki odzwierciedlają mniejsze upośledzenie, a tym samym lepszą jakość życia zależną od zdrowia (Nordenfelt 2017). Minimalna różnica istotna klinicznie (ang. *minimal clinically important difference*, MCID) to minimalna zmiana wyniku, która jest znacząca dla pacjentów. W przypadku całkowitego wyniku AE-QoL wstępnie zdefiniowany MCID oznacza redukcję o 6 punktów.

Kwestionariusz EQ-5D-5L został również wykorzystany do pomiaru ogólnego stanu zdrowia pacjenta w dniu podania kwestionariusza, przy czym wyższe wyniki wskazują na lepszy stan zdrowia. EQ-5D-5L składa się z opisowego systemu pięciu wymiarów (mobilność, samoopieka,



zwykłe czynności, ból/dyskomfort i lęk/depresja), które przyczyniają się do wyniku wskaźnika/użyteczności w zakresie od 0 do 1, oraz oddzielnej wizualnej skali analogowej (ang. *visual analogue scale*, VAS) do oceny ogólnego stanu zdrowia w zakresie od 0 do 100.

Porównano grupę pacjentów otrzymujących placebo ze wszystkimi pacjentami leczonymi lanadelumabem, niezależnie od dawki), oraz z poszczególnymi grupami przyjmującymi lanadelumabu pod względem zmian w wynikach i proporcji, w których osiągnięto minimalną klinicznie istotną różnicę (ang. *minimal clinically important difference*, MCID) w całkowitym wyniku AE-QoL.

Tab. 67. Zmiana wyniku całkowitego kwestionariusza AE-QoL w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (Banerji 2018).

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie, N=26		LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie, N=27		Placebo, N=38	
Średnia (SD) wyjściowa	Średnia zmiana [95% CI] <sup>1</sup>	Średnia (SD) wyjściowa	Średnia zmiana [95% CI] <sup>1</sup>	Średnia (SD) wyjściowa	Średnia zmiana [95% CI] <sup>1</sup>
Wynik całkowity kwestionariusza AE-QoL, zmiana od 0. do 182. dnia					
43,8 (16,8)	-21,29 [-28,21; -14,37]	47,5 (21,9)	-17,38 [-24,17; -10,58]	42,8 (17,5)	-4,72 [-10,46; 1,02]

LANA - lanadelumab; <sup>1</sup> średnia najmniejsza różnica kwadratów zmiany wyniku w stosunku do wartości wyjściowej.

#### 4.2.3.1.1.1. Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo

W trakcie 26-tygodniowego okresu leczenia lanadelumabem w dawce 300 mg co 2 tygodnie odnotowano istotną poprawę jakości życia, objawiającą się zmniejszeniem ogólnego wyniku w kwestionariuszu AE-QoL, w porównaniu do grupy placebo (MD=-16,57; 95% CI: -28,53; 4,62; p=0,003) (Banerji 2018).

#### 4.2.3.1.1.2. Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo

Podobnie dla drugiej z dawek lanadelumabu, podawanego co 4 tygodnie, odnotowano istotnie większe zmniejszenie średniego wyniku kwestionariusza AE-QoL w porównaniu do placebo, świadczące o poprawie jakości życia (MD=-12,66; 95% CI: -24,51; -0,80; p=0,03) (Banerji 2018).

Tab. 68. Porównanie zmiany wyniku całkowitego kwestionariusza AE-QoL oraz podskali funkcjonowania w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (Banerji 2018).

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo
MD [95% CI], wartość p <sup>1</sup>	MD [95% CI], wartość p <sup>1</sup>
Wynik całkowity kwestionariusza AE-QoL, zmiana względem placebo	
-16,57 [-28,53; -4,62] p=0,003	-12,66 [-24,51; 0,80] p=0,003

LANA - lanadelumab;

\* obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>1</sup> wartość p względem placebo; analiza kowariancji dla testów post-hoc dla par wiązanych (test Tukeya-Kramera).

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

Tab. 69. Ryzyko wystąpienia ograniczeń w aktywności w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (Jain 2019).

Oceniana domena	LANA w dawce 300 mg co 2/4 tygodnie, n/N (%) <sup>*</sup>	Placebo, n.N (%) <sup>*</sup>	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Praca	1/26 (3,8%)	18/38 (47,4%)	0,08 [0,01; 0,57] p=0,0117	-0,44 [-0,61; -0,26] NNT=3 [2; 4] p<0,0001
Aktywność fizyczna	3/26 (11,5%)	21/38 (55,3%)	0,21 [0,07; 0,63] P=0,0053	-0,44 [-0,64; -0,24] NNT=3 [2; 5] p<0,0001
Aktywność czasu wolnego	2/26 (7,7%)	17/38 (44,7%)	0,17 [0,04; 0,68] p=0,0123	-0,37 [-0,56; -0,18] NNT=3 [2; 6] p=0,0001
Relacje społeczne	2/26 (7,7%)	19/38 (50,0%)	0,15 [0,04; 0,60] p=0,0074	-0,42 [-0,61; -0,23] NNT=3 [2; 5] p<0,0001
<b>Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo</b>				
Praca	4/27 (14,8%)	18/38 (47,4%)	0,31 [0,12; 0,82] p=0,0182	-0,33 [-0,53; -0,12] NNT=4 [2; 9] p=0,0021
Aktywność fizyczna	9/27 (33,3%)	21/38 (55,3%)	0,60 [0,33; 1,10] p=0,1016	-0,22 [-0,46; 0,02] p=0,0708
Aktywność czasu wolnego	6/27 (22,2%)	17/38 (44,7%)	0,50 [0,23; 1,09] p=0,0823	-0,23 [-0,45; 0,00] p=0,0475
Relacje społeczne	5/27 (18,5%)	19/38 (50,0%)	0,37 [0,16; 0,87] p=0,0224	-0,31 [-0,53; -0,10] NNT=4 [2; 11] p=0,0043

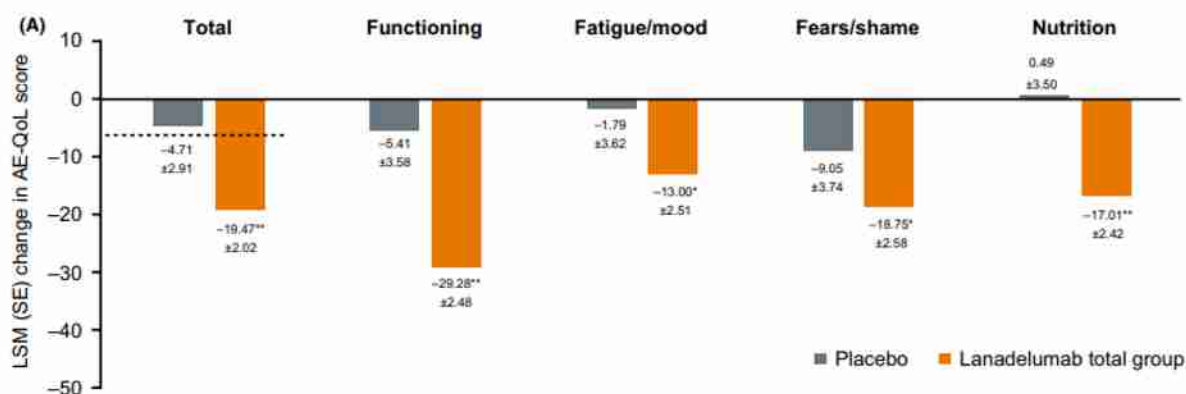
LANA - lanadelumab; <sup>\*</sup> obliczono na podstawie dostępnych danych.

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



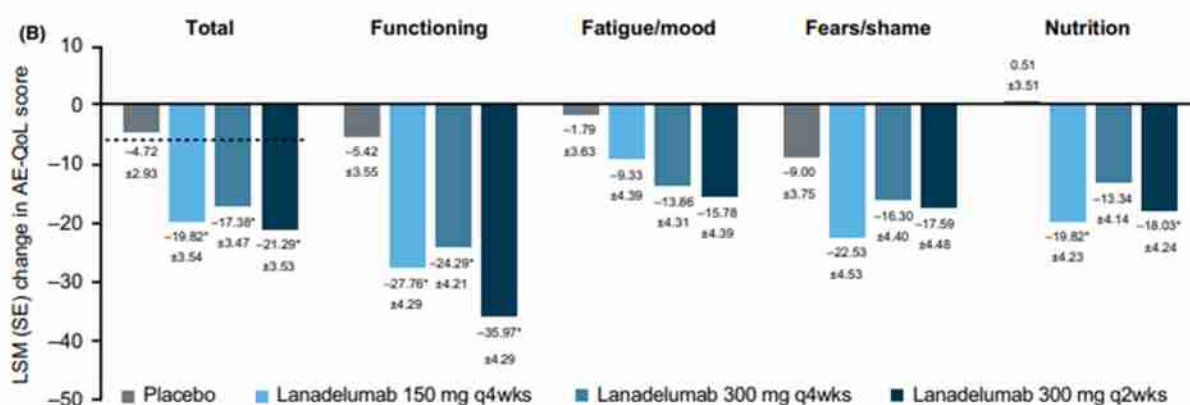
placebo, ale tylko dla oceny ograniczeń w pracy oraz relacji społecznych obserwowane różnice były istotne statystycznie.

W pełnotekstowej publikacji Lumry 2021 przedstawiono wyniki jakości życia związanej ze zdrowiem ocenianej na podstawie kwestionariusza AE-QoL z wyróżnieniem danych z czterech składowych domen. Na początku badania średnie (SD) całkowite wyniki AE-QoL dla grup otrzymujących lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie, 300 mg co 2 tygodnie i grupy placebo wynosiły odpowiednio 47,50 (21,94), 43,75 (16,77) i 42,79 (17,53). Podczas 26-tygodniowego okresu leczenia (od 0. do 182. Dnia) u pacjentów leczonych lanadelumabem wystąpiła statystycznie istotna poprawa HR-QoL w porównaniu z placebo, mierzona za pomocą AE-QoL. W grupie leczonej lanadelumabem ogółem zaobserwowano znaczące zmniejszenie całkowitego wyniku AE-QoL i wszystkich wyników w domenowych (funkcjonowanie, zmęczenie/nastroj, lęki/wstyd i odżywianie) w porównaniu z placebo). Największą poprawę zaobserwowano w domenie funkcjonowania.



Ryc. 3. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w całkowitych i domenowych wynikach AE-QoL od dnia 0. do 182. w grupie leczonej lanadelumabem ogółem). \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ . Linia przerywana wskazuje minimalną klinicznie istotną różnicę (-6) w całkowitym wyniku AE-QoL (Lumry 2023).

Porównując poszczególne grupy leczone lanadelumabem z placebo, zaobserwowano znaczące zmniejszenie całkowitych wyników AE-QoL i wyników domeny funkcjonującej dla każdej z trzech grup lanadelumabu. Oceniając średnie wyniki AE-QoL podczas każdej zaplanowanej wizyty, poprawę HR-QoL zaobserwowano w 8. tygodniu we wszystkich grupach leczenia, w tym w grupie placebo. Poprawa wyników utrzymywała się na ogół podczas kolejnych wizyt od 8. tygodnia w grupach leczonych lanadelumabem, ale nie w grupie placebo.



Ryc. 4. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w całkowitych i domenowych wynikach AE-QoL od dnia 0 do 182 w poszczególnych grupach leczonych lanadelumabem w porównaniu z grupą placebo. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ . Linia przerywana wskazuje minimalną klinicznie istotną różnicę (-6) w całkowitym wyniku AE-QoL (Lumry 2023).

#### 4.2.3.1.2. Istotna klinicznie poprawa jakości życia

W ramach oceny jakości życia w badaniu HELP analizowano również odsetek chorych uzyskujących klinicznie istotną poprawę jakości życia rozumianą jako zmniejszenie punktacji o 6 lub więcej w ogólnym wyniku kwestionariusza AE-QoL. W publikacjach Banerji 2018 oraz Lumry 2021 odnaleziono dane dotyczące odsetków chorych oraz ilorazu szans osiągnięcia odpowiedzi na leczenie związanej z jakością życia.

Istotnie więcej pacjentów w grupie leczonej lanadelumabem ogółem (70%) oraz w indywidualnych grupach leczonych dawką 300 mg co 2 tygodnie osiągnęło istotną klinicznie poprawę jakości życia wynikającą z 6-punktowego zmniejszenia całkowitego wyniku AE-QoL w porównaniu z placebo (37%). Największy odsetek pacjentów osiągających próg MCID, 81%, odnotowano w grupie otrzymującej lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie.

Tab. 70. Odsetek pacjentów, u których uzyskano klinicznie istotną poprawę (MCID) całkowitego wyniku w skali AE-QoL w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (Lumry 2021).

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	Placebo	LANA ogółem, niezależnie od dawki
<b>Odsetek pacjentów, u których osiągnięto MCID [95% CI]</b>				
Całkowity wynik AE-QoL	81 (61; 93)	63 (42; 81)	37 (22; 54)	70 (58; 79)*
Domena funkcjonowania	81 (61; 93)*	78 (58; 91)	53 (36; 69)	77 (66; 86)*
Domena zmęczenia/nastroju	54 (33; 73)	67 (47; 83)	42 (26; 59)	56 (44; 67)
Domena lęku/wstydu	73 (52; 88)*	67 (46; 83)	45 (29; 62)	73 (62; 83)*
Domena odżywiania	65 (44; 83)	52 (32; 71)	42 (26; 59)	58 (47; 69)



LANA - lanadelumab; MCID - minimalna klinicznie istotna różnica (ang. *minimal clinically important difference*); AE-QoL - ang. *Angioedema Quality of Life Questionnaire*; \*  $p < 0,05$  w porównaniu z placebo.

### 4.2.3.1.2.1. Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo

W okresie 26. tygodni odpowiedź na leczenie związaną z jakością życia osiągnęło 80,77% pacjentów z grupy przyjmującej lanadelumabem w dawce 300 mg co 2 tygodnie i 36,84% chorych z grupy przyjmującej placebo. Prawdopodobieństwo osiągnięcia tego punktu końcowego było istotnie wyższe w ramieniu interwencji w porównaniu do komparatora (OR=7,20; 95% CI: 2,22; 23,37;  $p=0,001$ ) (Banerji 2018, Lumry 2021).

### 4.2.3.1.2.2. Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo

Podobnie w grupie lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie w porównaniu do placebo odnotowano istotnie większy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie związaną z jakością życia, odpowiednio 62,96% vs 36,84% (OR=2,91; 95% CI: 1,05; 8,10;  $p=0,04$ ) (Banerji 2018, Lumry 2021).

Tab. 71. Porównanie odsetka pacjentów z minimalną klinicznie istotną różnicą w wyniku kwestionariusza AE-QoL w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo		LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo	
OR [95% CI], wartość p	RD [95% CI]*, wartość p	OR [95% CI], wartość p	RD [95% CI]*, wartość p
7,20 [2,22; 23,37] $p=0,001$	0,44 [0,22; 0,65] NNT=3 [2; 5] $p < 0,0001$	2,91 [1,05; 8,10] $p=0,04$	0,26 [0,02; 0,50] NNT=4 [3; 44] $p=0,0316$

LANA - lanadelumab; \* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 4.2.3.1.3. Wyniki EQ-5D-5L

Wyjściowa średnia wartość wskaźnika EQ-5D-5L i wyniki VAS we wszystkich leczonych grupach były wysokie, co wskazuje na bardzo niskie upośledzenie jakości życia zależnej od zdrowia w dniu oceny (dzień 0) mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L. Średnie wyniki indeksu w dniu 0 wynosiły odpowiednio 0,89, 0,87 i 0,89 w grupie placebo i grupie otrzymującej lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie i 300 mg co 2 tygodnie. Średnie wyniki w dniu oceny (dzień 182) wynosiły odpowiednio 0,88, 0,87 i 0,88. Średnie wyniki VAS w dniu 0 wynosiły odpowiednio 81,9, 82,8 i 81,2 a średnie wyniki w dniu 182 odpowiednio 84,2, 82,5 i 83,2. Średnia zmiana wskaźnika i wyników VAS od 0 do 182 dnia nie była istotna statystycznie dla żadnej z badanych grup (Lumry 2021). Należy przypomnieć, że kwestionariusz EQ-5D zawiera pytania o jakość życia w dniu wypełnienia ankiety (a nie w okresie tygodnia, czy miesiąca poprzedzających wypełnienie ankiety).

### 4.2.3.2. Badanie o akronimie HELP-OLE

Informacje odnośnie oceny jakości życia w badaniu HELP OLE przedstawiono w pełnotekstowej publikacji Lumry 2023 i Banerji 2022, które odnoszą się do finalnych wyników badania, oraz w doniesieniu konferencyjnym Lumry 2019 i Craig 2022 (pacjenci w wieku <18 lat). Ostateczna długość leczenia w badaniu HELP OLE wynosiła 924. dni (132 tygodnie kalendarzowe lub 33 miesiące).

Wyniki uwzględnione w publikacji Banerji 2022 dotyczyły oceny jakości życia pacjentów w kwestionariuszu AE-QoL podczas całego badania, natomiast Lumry 2023 wpływu długotrwałego leczenia lanadelumabem na jakość życia. Z kolei w abstrakcie Lumry 2019 przedstawiono dane z analizy interim badania i nie podano szczegółowo w doniesieniu jakiego okresu dotyczyła ta analiza. Biorąc jednak pod uwagę, że inne doniesienia dotyczące badania HELP OLE prezentowane przez autorów na tej samej konferencji (konferencja ACAAAL z listopada 2019 roku) przedstawiały wyniki z okresu od 26 maja do 31 sierpnia 2018 roku, można założyć, że ta analiza interim również dotyczyła tego okresu.

Jakość życia oceniano przy pomocy kwestionariusza AE-QoL, skali HADS (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*), skali SF-12v2 (ang. *12-Item Short-Form Health Survey*), kwestionariusza WPAL-GH (ang. *Work Productivity and Activity Impairment-General Health Questionnaire*) i kwestionariusza EQ-5D-5L. Ponadto, przedstawiono miary wyników zgłaszanych przez pacjentów na podstawie testu przeznaczonego do kontroli obrzęku naczynioruchowego - AECT (ang. *Angioedema Control Test*), wyników skróconego kwestionariusza satysfakcji z leczenia (ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*, TSQM-9) oraz oceny ogólnego wrażenia pacjentów i badaczy na temat odpowiedzi na leczenie. Szczegóły narzędzi opisano w załączniku do niniejszej analizy.

W publikacji Lumry 2023, wszystkie analizy przeprowadzono oddzielnie dla grup pacjentów *rollover* i *non-rollover*. W przypadku pacjentów, którzy kontynuowali leczenie, dzień 0 w badaniu HELP OLE zbiegł się z 182. dniem badania HELP (tj. oceny AE-QoL i EQ-5D-5L z dnia 182. w badaniu HELP uznano za punkt odniesienia dla tej analizy). W przypadku pacjentów, którzy nie kontynuowali leczenia, punktem odniesienia był 0. dzień z badania HELP OLE. Wyniki i zmiany w wynikach w stosunku do wartości wyjściowych opisano dla wszystkich narzędzi z wyjątkiem AECT, który nie był podawany na początku badania i dla którego przedstawiono tylko wyniki w poszczególnych punktach czasowych. Przeprowadzono również eksploracyjną analizę zmiany od wartości wyjściowej do wizyty kończącej badanie dla wyników całkowitych i w domenach skali AE-QoL przy użyciu regresji liniowej.

#### 4.2.3.2.1. Zmiana wyniku kwestionariusza AE-QoL

Wyjściowe wyniki oceny jakości życia były nieco wyższe w każdej z rozpatrywanych domen w grupie *non-rollover*, co świadczyło o gorszej wyjściowo jakości życia w tej podgrupie niż wśród chorych *rollover*. W obu grupach odnotowano poprawę jakości życia, zarówno w kategorii ogólnej, jak i w poszczególnych ocenianych domenach, przy czym efekt poprawy jakości życia był wyraźnie wyższy w grupie *non-rollover*: -9 (SD: 17) vs -23 (SD: 18) dla wyniku



ogólnego (*rollover* vs *non-rollover*), oraz -10 (SD: 23) vs -27 (SD: 25) dla oceny funkcjonowania, -7 (SD: 21) vs -17 (SD: 20) dla oceny zmęczenia/nastroju, -11 (SD: 20) vs -27 (SD: 23) dla oceny lęku/wstydu oraz -7 (SD: 27) vs -17 (SD: 23) dla oceny odżywienia (Lumry 2019).

Tab. 72. Ocena jakości życia na podstawie wyniku kwestionariusza AE-QoL w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP OLE (Lumry 2019).

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

W przypadku pacjentów *rollover*, średni (SD) całkowity wynik AE-QoL został zmniejszony z 30,7 (23,0) na początku badania HELP OLE do 20,6 (18,5) podczas wizyty kończącej badanie (MD=-10,2; SD=17,9), co wskazuje na poprawę jakości życia zależnej od zdrowia. Zmiana ta była spowodowana przez pacjentów, którzy otrzymywali placebo podczas badania HELP; średnia (SD) zmiana w tej grupie wyniosła -21,8 (18,0) w porównaniu z -5,7 (10,2) i -2,7 (17,8) u pacjentów wcześniej leczonych lanadelumabem w dawce 300 mg co 4 tygodnie i 300 mg co 2 tygodnie podczas badania HELP. Wyraźną redukcję odnotowano również dla wszystkich wyników domen u pacjentów *rollover* (zakres: -7,2 [26,1] do -12,9 [19,2]), przy czym największą poprawę odnotowano w domenie lęku/wstydu. Wśród pacjentów, którzy otrzymywali lanadelumab podczas badania HELP, największą zmianę podczas badania HELP OLE odnotowano również w domenie lęku/wstydu (-11,5 [19,8] dla pacjentów w grupie otrzymującej lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie), ale wśród pacjentów, którzy otrzymywali placebo podczas badania HELP, największą zmianę zaobserwowano w domenie funkcjonowania (-30,6 [22,1]). Wyniki zmiany z wartości wyjściowej do wizyty kończącej badanie dla wyników całkowitych i w domenach były podobne, gdy zastosowano analizę regresji liniowej (zmiana średniej metodą najmniejszych kwadratów [SE], -10,2 [14,2] dla wyniku całkowitego) (Banerji 2022, Lumry 2023).

Tab. 73. Ocena jakości życia na podstawie wyniku kwestionariusza AE-QoL od wartości początkowej do wizyty kończącej w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP OLE (Lumry 2023, Banerji 2022).

Oceniany parametr	Grupa pacjentów, którzy ukończyli badanie HELP (ang. <i>rollover</i> )				Grupa pacjentów, którzy nie uczestniczyli w badaniu HELP (ang. <i>non-rollover</i> )
	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	Placebo	Populacja ogólna	
	Średnia zmiana wyniku (SD)				
n	21	20	30	90	81

Oceniany parametr	Grupa pacjentów, którzy ukończyli badanie HELP (ang. <i>rollover</i> )				Grupa pacjentów, którzy nie uczestniczyli w badaniu HELP (ang. <i>non-rollover</i> )
	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	Placebo	Populacja ogólna	
	Średnia zmiana wyniku (SD)				
Wynik ogólny	-2,7 (17,8)	-5,7 (10,2)	-21,8 (18,0)	-10,2 (17,9)	-19,5 (21,3)
Ocena funkcjonowania	2,4 (26,8)	-5,3 (10,2)	-30,6 (22,1)	-11,1 (24,3)	-26,2 (27,7)
Ocena zmęczenia/nastroju	2,1 (26,3)	-4,5 (15,3)	-15,5 (25,1)	-7,4 (23,8)	-11,6 (25,8)
Ocena lęku/wstydu	-11,5 (19,8)	-9,2 (18,4)	-20,0 (17,2)	-12,9 (19,2)	-22,2 (24,3)
Ocena odżywienia	1,8 (27,8)	1,3 (19,0)	-25,4 (26,0)	-7,2 (26,1)	-18,3 (24,4)

LANA - lanadelumab.

Minimalną klinicznie istotną różnicę (MCID), definiowaną jako zmiana całkowitego wyniku o 6 punktów, osiągnięto podczas wizyty kończącej badanie dla 44/90 (48,9%) pacjentów *rollover*. Warto zauważyć, że chociaż już wcześniej zaobserwowano znaczące zmniejszenie całkowitego wyniku podczas badania HELP wśród pacjentów leczonych lanadelumabem, wynik uległ dalszemu zmniejszeniu w miarę kontynuacji leczenia w badaniu HELP OLE, co wskazuje na dalszą poprawę jakości życia zależnej od zdrowia przy długotrwałym leczeniu. Ogólnie, od wartości początkowej badania HELP do wizyty kończącej badanie HELP OLE (co odpowiada za okres do 162. tygodni), zgłoszono zmianę całkowitego wyniku o -25,1 (19,8); poprawa całkowitego wyniku AE-QoL obserwowana w badaniu HELP utrzymywała się przez cały okres badania HELP OLE.

Średnie (SD) zmniejszenie całkowitego wyniku AE-QoL od wartości początkowej do wizyty kończącej badanie o -19,5 (21,3) odnotowano w przypadku pacjentów *non-rollover*. Wyraźne obniżenie wyników wszystkich domen zaobserwowano również w przypadku pacjentów *non-rollover*, przy czym największą poprawę odnotowano w domenie funkcjonowania (-26,2 [27,7]). Minimalną klinicznie istotną różnicę uzyskano u 61/81 (75,3%) pacjentów podczas wizyty kończącej badanie.

W abstrakcie Craig 2022 przedstawiono pacjentów w wieku <18 lat, którzy zgłosili średni całkowity wynik AE-QoL (SD) wynoszący 27,5 (17,5) na początku badania w porównaniu z 7,5 (13,2) na koniec badania, co wskazuje na osiągnięcie klinicznie znaczącej poprawy.

#### 4.2.3.2.2. Test kontrolny obrzęku naczynioruchowego - AECT (ang. *Angioedema Control Test*)

Test AECT po raz pierwszy włączono do oceny w 52. tygodniu badania w celu zmierzenia postrzegania przez pacjentów kontroli choroby. W 52. tygodniu badania, 87,4% pacjentów *rollover* i 95,7% pacjentów *non-rollover* miało łączny wynik AECT wynoszący 10 lub wyższy, co wskazuje, że czuli, że ich choroba jest pod kontrolą. Co więcej, 37/83 (44,6%) pacjentów



*rollover* i 38/74 (51,4%) pacjentów *non-rollover* miało maksymalny łączny wynik AECT wynoszący 16 podczas wizyty kończącej badanie. Przez pozostałą część badania, w każdym punkcie czasowym, 87,4% do 94,1% pacjentów *rollover* i 90,2% do 96,5% pacjentów *non-rollover* zgłosiło łączny wynik AECT 10 lub wyższy, a 43,0% do 58,1% pacjentów *rollover* i 40,7% do 62,7% pacjentów *non-rollover* zgłosiło wynik 16 (Lumry 2023).

Dane sugerowały również korelację między kontrolą choroby a poprawą jakości życia związanej ze stanem zdrowia, ponieważ średni (SD) całkowity wynik w kwestionariuszu AE-QoL podczas wizyty kończącej badanie był znacznie niższy (wskazując na mniejsze upośledzenie jakości życia związanej ze stanem zdrowia) w przypadku pacjentów *rollover* z kontrolowanym HAE (16,3 [15,5], n=74) w porównaniu do pacjentów bez kontrolowanego HAE (49,3 [11,7], n=8). Podobnie, w przypadku pacjentów *non-rollover* całkowity wynik AE-QoL był niższy u pacjentów z kontrolowanym HAE (15,9 [15,3], n=71) niż u pacjentów bez kontrolowanego HAE (46,1 [31,6], n=3) (Lumry 2023).

#### 4.2.3.2.3. Skala HADS (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*)

Średnie (SD) wyniki w skali HADS odnoszące się do całkowitego lęku i depresji dla pacjentów *rollover* wynosiły odpowiednio 6,0 (4,0) i 3,0 (2,8) na początku badania; w związku z tym nie stwierdzono lęku ani depresji. Całkowite wyniki lęku poprawiły się nieznacznie w trakcie badania do 4,6 (4,7) podczas wizyty kończącej badanie i były stabilne w czasie w przypadku depresji, ze średnimi wynikami wahającymi się od 2,6 do 3,3 (Lumry 2023).

Średnie wyniki wyjściowe dla pacjentów *non-rollover* wskazywały na normalny lub łagodny poziom lęku (7,1 [4,1]) i normalny poziom depresji (3,5 [3,1]). Średni całkowity wynik lęku w przypadku pacjentów *non-rollover* spadł do 4,6 (3,9) podczas wizyty kończącej badanie, co wskazuje na nieznaczną poprawę, ale utrzymujący się normalny poziom lęku. Wynik depresji również nieznacznie spadł do 2,6 (3,6). W porównaniu z wartością wyjściową, odsetek pacjentów *non-rollover* z łagodnym do ciężkiego lęku zmniejszył się podczas wizyty kończącej badanie, a odsetek z normalnym poziomem lęku wzrósł (Lumry 2023).

#### 4.2.3.2.4. Inne wyniki zgłaszane przez pacjentów

Podczas wizyty kończącej badanie, wyniki w kwestionariuszu TSQM-9 wskazywały, że pacjenci mieli wysoki poziom zadowolenia w odniesieniu do skuteczności leczenia (średni wynik [SD]: 94,3 [10,9] u pacjentów *rollover*, 91,7 [14,7] u pacjentów *non-rollover*), uznali leczenie za wygodne (86,5 [17,7] u pacjentów *rollover*, 83,0 [18,5] u pacjentów *non-rollover*) i byli zadowoleni ze swoich leków (91,5 [13,5] u pacjentów *rollover*, 89,0 [16,8] pacjentów *non-rollover*). Doskonałą odpowiedź na leczenie, na co wskazuje *Global Impression of Treatment Response*, zgłosiło 140/178 (78,7%) pacjentów i 150/182 (82,4%) badaczy podczas wizyty kończącej badanie (Lumry 2023).

Średnie (SD) wyjściowe wyniki kwestionariusza EQ-5D-5L były wysokie, zarówno dla pacjentów *rollover* (0,85 [0,19]), jak i pacjentów *non-rollover* (0,85 [0,16]), a oceny w wizualnej skali analogowej wynosiły odpowiednio 83,1 (16,9) i 81,3 (14,5), co wskazuje na dobry ogólny

stan zdrowia. Nie stwierdzono różnic w wynikach EQ-5D-5L podczas wizyty kończącej badanie (średnia zmiana [SD] wynosząca 0,01 [0,18] i 0,03 [0,20] odpowiednio dla pacjentów *rollover* i pacjentów *non-rollover*), a oceny w wizualnej skali analogowej wynosiły odpowiednio 86,9 (13,7) i 88,5 (10,4). Większość pacjentów nie zgłaszała żadnych problemów z poruszaniem się, samoopieką, zwykłymi czynnościami, bólem/dyskomfortem i lękiem/depresją w całym badaniu (Lumry 2023).

Wyniki w skali SF-12v2 w zakresie komponentów psychicznych i fizycznych pozostały stabilne w trakcie badania, zarówno dla pacjentów *rollover*, jak i pacjentów *non-rollover*. Od wartości wyjściowej do wizyty kończącej badanie, średnie wyniki komponentów fizycznych wahały się od 49,6 do 52,0 w przypadku pacjentów *rollover* i od 47,1 do 53,8 w przypadku pacjentów *non-rollover*. Średnie wyniki komponentów psychicznych wahały się od 48,7 do 51,2 w przypadku pacjentów *rollover* i od 50,1 do 53,3 w przypadku pacjentów *non-rollover*. Średnia (SD) zmiana wyniku komponentu psychicznego od wartości początkowej do wizyty kończącej badanie wyniosła 1,7 (9,7) dla pacjentów *rollover* i 2,2 (8,3) dla pacjentów *non-rollover*. Średnia (SD) zmiana wyniku komponentu fizycznego wyniosła 2,1 (7,9) w przypadku pacjentów *rollover* i 3,8 (7,6) w przypadku pacjentów *non-rollover* (Lumry 2023).

Wyniki WPAI-GH zmniejszyły się od wartości wyjściowej do wizyty kończącej badanie, co wskazuje na zwiększoną wydajność i aktywność pracy. W przypadku pacjentów *rollover* utrata aktywności, niezdolność do pracy, ogólna niezdolność do pracy i czas nieobecności w pracy zmniejszyły się o 1,6% do 6,1% w stosunku do wartości wyjściowej do wizyty kończącej badanie. W przypadku pacjentów *non-rollover* utrata wartości aktywności, niezdolność do pracy, ogólna niezdolność do pracy zmniejszyły się o 8,8% do 10,2%, podczas gdy czas nieobecności w pracy wzrósł o 1,2% (Lumry 2023).

## 4.2.4. Analiza bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo terapii lanadelumabem w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego oceniano na podstawie 3 badań randomizowanych: HELP i HELP OLE, DX-2930-02.

### 4.2.4.1. Badanie o akronimie HELP

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

#### 4.2.4.1.1. Zdarzenia niepożądane

Pierwszym punktem końcowym ocenionym z perspektywy profilu bezpieczeństwa interwencji wnioskowanej jest częstość występowania ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *Treatment Emergent Adverse Event*, TEAE). Z analizy wykluczono ataki HAE. W żadnej z analizowanych grup nie stwierdzono ciężkich TEAEs związanych z leczeniem ani zgonów. Jak podali badacze, większość (98,5%) TEAEs występowała w łagodnym lub umiarkowanym stopniu ciężkości (ang. *severity*).



Tab. 74. Odsetek pacjentów doświadczających ogólnych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (n/N, %) w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	Placebo
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	26/27 (96,3%)	25/29 (86,2%)	31/41 (75,6%)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	19/27 (70,4%)	14/29 (48,3%)	14/41 (34,1%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious</i> )	1/27 (3,7%) <sup>1</sup>	3/29 (10,3%) <sup>1</sup>	0/41 (0%)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0/27 (0%)	1/29 (3,4%) <sup>2</sup>	1/41 (2,4%) <sup>2</sup>

LANA - lanadelumab.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>1</sup> w grupie lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie było to miejscowe zakażenie cewnika, a w grupie stosującej lanadelumab co 4 tygodnie odmiedniczkowe zapalenie nerek, uszkodzenie łąkotki oraz zaburzenie dwubiegunowe typu II; <sup>2</sup> w grupie lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie z powodu napięciowego bólu głowy w 1. dniu, a w grupie placebo izolowanego, bezobjawowego i przemijającego zwiększenia aktywności ALT i AST w dniu 139. (u pacjenta z zespołem metabolicznych, stłuszczeniem wątroby oraz jednoczesnym stosowaniem wielu leków); 1 chory przerwał przyjmowanie placebo także z powodu umiarkowanego ataku HAE (jednak dane w tej tabeli przedstawiają analizę z wykluczeniem przypadków ataków HAE).

#### 4.2.4.1.1.1. Lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo

W grupie pacjentów stosujących lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie w porównaniu do placebo stwierdzono istotnie większe o 27% ryzyko występowania jakichkolwiek TEAEs (RR=1,27; 95% CI: 1,05; 1,54, przy NNH=5; 95% CI: 3; 18; p=0,0121) oraz ponad dwukrotnie zwiększone ryzyko wystąpienia TEAEs związanych z leczeniem (RR=2,06; 95% CI: 1,26; 3,37, przy NNH=3; 95% CI: 2; 8; p=0,0039). Należy zauważyć jednak, że większość (93,3%) z występujących TEAEs było związanych z reakcjami w miejscu podania, a istotnie zwiększona częstość TEAEs wynikała z różnic w częstości raportowanego bólu w miejscu podania. Co istotne, nie stwierdzono istotnych różnic między grupami pod względem częstości występowania ciężkich TEAEs oraz takich, które prowadziły do przerwania leczenia.

#### 4.2.4.1.1.2. Lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo

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

Tab. 75. Porównanie odsetka pacjentów doświadczających ogólnych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo		LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo	
	RR [95% CI]*, wartość p	RD [95% CI]*, wartość p	RR [95% CI]*, wartość p	RD [95% CI]*, wartość p
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	1,27 [1,05; 1,54] p=0,0121	0,21 [0,06; 0,36] NNT=5 [3; 18] p=0,0067	1,14 [0,91; 1,43] p=0,2569	0,11 [-0,08; 0,29] p=0,2531
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	2,06 [1,26; 3,37] p=0,0039	0,36 [0,14; 0,59] NNT=3 [2; 8] p=0,0016	1,41 [0,80; 2,49] p=0,2321	0,14 [-0,09; 0,37] p=0,2340
Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious</i> )	4,50 [0,19; 106,57] p=0,3516	0,04 [-0,05; 0,13] p=0,4180	9,80 [0,53; 182,78] p=0,1263	0,10 [-0,02; 0,22] p=0,0897
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0,50 [0,02; 11,84] p=0,6677	-0,02 [-0,10; 0,05] p=0,5213	1,41 [0,09; 21,69] p=0,8037	0,01 [-0,07; 0,09] p=0,8082

LANA - lanadelumab; \* obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### 4.2.4.1.2. Poszczególne TEAE, występujące u ≥5% pacjentów z łącznej grupy chorych leczonych lanadelumabem

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat poszczególnych TEAEs występujących u ≥5% pacjentów z łącznej grupy chorych leczonych lanadelumabem (wśród zdarzeń niepożądanych nie uwzględniono ataków HAE).

Tab. 76. Odsetek pacjentów doświadczających TEAE występujących u ≥5% pacjentów z łącznej grupy chorych leczonych lanadelumabem (n/N, %) w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	Placebo
Ból w miejscu iniekcji	14/27 (51,9%)	9/29 (31,0%)	12/41 (29,3%)
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	10/27 (37,0%)	7/29 (24,1%)	11/41 (26,8%)
Ból głowy	9/27 (33,3%)	5/29 (17,2%)	8/41 (19,5%)
Rumień w miejscu iniekcji	2/27 (7,4%)	2/29 (6,9%)	1/41 (2,4%)
Siniak (ang. <i>bruising</i> ) w miejscu iniekcji	1/27 (3,7%)	2/29 (6,9%)	0/41 (0%)
Zawroty głowy	1/27 (3,7%)	3/29 (10,3%)	0/41 (0%)

LANA - lanadelumab.

W żadnym z analizowanych przypadków poszczególnych TEAEs nie stwierdzono istotnych różnic zarówno między grupami przyjmującymi lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie i co 4 tygodnie, jak i w odniesieniu do grupy kontrolnej.



Tab. 77. Porównanie odsetka pacjentów doświadczających ogólnych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo		LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo	
	RR [95% CI]*, wartość p	RD [95% CI]*, wartość p	RR [95% CI]*, wartość p	RD [95% CI]*, wartość p
Ból w miejscu iniekcji	1,77 [0,97; 3,22] p=0,0612	0,23 [-0,01; 0,46] p=0,0589	1,06 [0,52; 2,18] p=0,8736	0,02 [-0,20; 0,24] p=0,8741
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	1,38 [0,68; 2,79] p=0,3702	0,10 [-0,13; 0,33] p=0,3783	0,90 [0,40; 2,04] p=0,8004	-0,03 [-0,23; 0,18] p=0,7984
Ból głowy	1,71 [0,75; 3,88] p=0,2001	0,14 [-0,08; 0,35] p=0,2082	0,88 [0,32; 2,43] p=0,8105	-0,02 [-0,21; 0,16] p=0,8082
Rumień w miejscu iniekcji	3,04 [0,29; 31,87] p=0,3543	0,05 [-0,06; 0,16] p=0,3738	2,83 [0,27; 29,73] p=0,3866	0,04 [-0,06; 0,15] p=0,3991
Siniak (ang. <i>bruising</i> ) w miejscu iniekcji	4,50 [0,19; 106,57] p=0,3516	0,04 [-0,05; 0,13] p=0,4180	7,00 [0,35; 140,60] p=0,2036	0,07 [-0,04; 0,17] p=0,1946
Zawroty głowy	4,50 [0,19; 106,57] p=0,3516	0,04 [-0,05; 0,13] p=0,4180	9,80 [0,53; 182,78] p=0,1263	0,10 [-0,02; 0,22] p=0,0897

LANA - lanadelumab; \* obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### 4.2.4.1.3. Poszczególne TEAEs związane z leczeniem

W badaniu HELP odnaleziono także dane dotyczące częstości poszczególnych TEAEs związanych z leczeniem (przedstawiono te zdarzenia, które występowały u  $\geq 5\%$  pacjentów z łącznej grupy chorych leczonych lanadelumabem).

Tab. 78. Odsetek pacjentów doświadczających poszczególnych TEAE związanych z leczeniem (n/N, %) w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	Placebo
Ból w miejscu iniekcji	14/27 (51,9%)	9/29 (31,0%)	11/41 (26,8%)
Rumień w miejscu iniekcji	2/27 (7,4%)	2/29 (6,9%)	11/41 (26,8%)
Siniak (ang. <i>bruising</i> ) w miejscu iniekcji	1/27 (3,7%)	2/29 (6,9%)	0/41 (0%)

LANA - lanadelumab.

Tylko w przypadku bólu w miejscu iniekcji dla porównania pacjentów leczonych lanadelumabem w dawce 300 mg co 2 tygodnie względem placebo odnotowano istotne różnice - ryzyko jego występowania było blisko dwukrotnie większe podczas terapii lanadelumabem (RR=1,93; 95% CI: 1,04; 3,60, dając NNH=4; 95% CI: 3; 56; p=0,0381).

Tab. 79. Porównanie odsetka pacjentów doświadczających poszczególnych TEAE związanych z leczeniem w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo		LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo	
	RR [95% CI]*, wartość p	RD [95% CI]*, wartość p	RR [95% CI]*, wartość p	RD [95% CI]*, wartość p
Ból w miejscu iniekcji	1,77 [0,97; 3,22] p=0,0612	0,23 [-0,01; 0,46] p=0,0589	1,06 [0,52; 2,18] p=0,8736	0,02 [-0,20; 0,24] p=0,8741
Rumień w miejscu iniekcji	3,04 [0,29; 31,87] p=0,3543	0,05 [-0,06; 0,16] p=0,3738	2,83 [0,27; 29,73] p=0,3866	0,04 [-0,06; 0,15] p=0,3991
Siniak (ang. <i>bruising</i> ) w miejscu iniekcji	4,50 [0,19; 106,57] p=0,3516	0,04 [-0,05; 0,13] p=0,4180	7,00 [0,35; 140,60] p=0,2036	0,07 [-0,04; 0,17] p=0,1946

LANA - lanadelumab; \* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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

#### 4.2.4.1.4. Reakcje nadwrażliwości

Jeden pacjent z grupy przyjmującej lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie 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.

#### 4.2.4.1.5. Wyniki badań laboratoryjnych

Podczas skringing u i okresu leczenia u wszystkich 41 pacjentów z grupy przyjmującej placebo oraz 83 z 84 chorych (98,8%) z łącznej grupy lanadelumabu, wartości czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. *Activated Partial Thromboplastin Time*, APTT) wynosił  $\leq 1,5 \times$  GGN wartości prawidłowej. Tylko u jednego chorego z grupy przyjmującej lanadelumab wartości te wzrosły ponad  $1,5 \times$  GGN po prowadzonej terapii. W analizowanych grupach nie odnotowano żadnego chorego, u którego stwierdzono by istotny klinicznie niski APTT, zarówno na początku próby, jak i w 28., 56., 98., 140., 182. i 238. dniu badania. Biorąc pod uwagę istotny klinicznie wysoki APTT, tylko w 28., 98. i 140. dniu odnotowano go odpowiednio u 2, 1 i 1 pacjenta z grupy przyjmującej lanadelumab, natomiast w 56. dniu u 1 chorego z grupy placebo. Nie stwierdzono przypadków istotnie klinicznie wysokiego APTT wśród pacjentów z grupy przyjmującej lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie. Według obliczeń autorów niniejszego raportu różnice względem grupy kontrolnej nie były istotne w żadnym ze wspomnianych punktów czasowych próby.

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



Tab. 80. Odsetek pacjentów z istotnym klinicznie wysokim APTT (n/N, %) w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	Placebo
28. dzień	2/26 (7,7%)	0/29 (0%)	0/39 (0%)
56. dzień	0/25 (0%)	0/29 (0%)	1/37 (2,7%)
98. dzień	1/22 (4,5%)	0/29 (0%)	0/35 (0%)
140. dzień	1/23 (4,3%)	0/26 (0%)	0/35 (0%)

LANA - lanadelumab.

Tab. 81. Porównanie odsetka pacjentów doświadczających poszczególnych TEAE związanych z leczeniem w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo		LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo	
	RR [95% CI]*, wartość p	RD [95% CI]*, wartość p	RR [95% CI]*, wartość p	RD [95% CI]*, wartość p
28. dzień	7,41 [0,37; 148,32] p=0,1903	0,08 [-0,04; 0,19] p=0,1844	b.d.	b.d.
56. dzień	0,49 [0,02; 11,50] p=0,6557	-0,03 [-0,11; 0,05] p=0,5150	0,42 [0,02; 10,00] p=0,5933	-0,03 [-0,10; 0,05] p=0,4916
98. dzień	4,70 [0,20; 110,41] p=0,3370	0,05 [-0,06; 0,15] p=0,4090	b.d.	b.d.
140. dzień	4,50 [0,19; 105,93] p=0,3507	0,04 [-0,06; 0,15] p=0,4131	b.d.	b.d.

LANA - lanadelumab; b.d. - brak danych; \* obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### 4.2.4.1.6. Przeciwciała przeciwko lekowi

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

Tab. 82. Ocena immunogeniczności u pacjentów (n/N, %) w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	Placebo
Rozpowszechnienie przeciwciał przeciwekowych <sup>1</sup>	4/27 (14,8%)	3/29 (10,3%)	3/41 (7,3%)
Częstość występowania przeciwciał przeciwekowych <sup>2</sup>	2/27 (7,4%)	3/29 (10,3%)	2/41 (4,9%)
Wcześniej występujące przeciwciała przeciwekowe (ang. <i>pre-existing</i> ) <sup>3</sup>	2/27 (7,4%)	1/29 (3,4%)	1/41 (2,4%)
Odpowiedź indukowana leczeniem (ang. <i>treatment induced</i> ) <sup>4</sup>	2/27 (7,4%)	2/29 (6,9%)	2/41 (4,9%)

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	Placebo
Odpowiedź zwiększona leczeniem (ang. <i>treatment boosted</i> ) <sup>5</sup>	0/27 (0%)	1/29 (3,4%) <sup>6</sup>	0/41 (0%)
Nie-neutralizujące przeciwciała przeciwekowe	4/27 (14,8%)	3/29 (10,3%)	3/41 (7,3%)
Neutralizujące przeciwciała przeciwekowe	0/27 (0%)	0/29 (0%)	0/41 (0%)

LANA - lanadelumab.

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

W żadnym z analizowanych w ramach oceny immunogenności punktów końcowych nie stwierdzono istotnych różnic zarówno między pacjentami przyjmującymi lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie, jak i lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie w odniesieniu do placebo.

Tab. 83. Porównanie immunogeniczności u pacjentów w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo		LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo	
	RR [95% CI]*, wartość p	RD [95% CI]*, wartość p	RR [95% CI]*, wartość p	RD [95% CI]*, wartość p
Rzozowszechnienie przeciwciał przeciwekowych <sup>1</sup>	2,02 [0,49; 8,34] p=0,3288	0,07 [-0,08; 0,23] p=0,3459	1,41 [0,31; 6,52] p=0,6569	0,03 [-0,11; 0,17] p=0,6638
Częstość występowania przeciwciał przeciwekowych <sup>2</sup>	1,52 [0,23; 10,14] p=0,6663	0,03 [-0,09; 0,14] p=0,6764	2,12 [0,38; 11,90] p=0,3930	0,05 [-0,07; 0,18] p=0,4061
Wcześniej występujące przeciwciała przeciwekowe (ang. <i>pre-existing</i> ) <sup>3</sup>	3,04 [0,29; 31,87] p=0,3543	0,05 [-0,06; 0,16] p=0,3738	1,41 [0,09; 21,69] p=0,8037	0,01 [-0,07; 0,09] p=0,8082
Odpowiedź indukowana leczeniem (ang. <i>treatment induced</i> ) <sup>4</sup>	1,52 [0,23; 10,14] p=0,6663	0,03 [-0,09; 0,14] p=0,6764	1,41 [0,21; 9,47] p=0,7211	0,02 [-0,09; 0,13] p=0,7271
Odpowiedź zwiększona leczeniem (ang. <i>treatment boosted</i> ) <sup>5</sup>	1,50 [0,03; 73,41] p=0,8382	0,00 [-0,06; 0,06] p=1,000	4,20 [0,18; 99,61] p=0,3743	0,03 [-0,05; 0,12] p=0,4244
Nie-neutralizujące przeciwciała przeciwekowe	2,02 [0,49; 8,34] p=0,3288	0,07 [-0,08; 0,23] p=0,3459	1,41 [0,31; 6,52] p=0,6569	0,03 [-0,11; 0,17] p=0,6638
Neutralizujące przeciwciała przeciwekowe	1,50 [0,03; 73,41] p=0,8382	0,00 [-0,06; 0,06] p=1,000	1,40 [0,03; 68,60] p=0,8654	0,00 [-0,06; 0,06] p=1,000



LANA - lanadelumab; b.d. - brak danych.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>1</sup> zdefiniowane jako odsetek chorych z przeciwciałami przeciwelektrowymi (w tym z wcześniej występującymi) na populację badania w jakimkolwiek punkcie czasowym próby; <sup>2</sup> zdefiniowane jako odsetek chorych (w przeliczeniu na populację badania), u których stwierdzono serokonwersję lub zwiększenie poziomu wcześniej występujących przeciwciał przeciwelektrowe; <sup>3</sup> wykryte przed rozpoczęciem leczenia; <sup>4</sup> zdefiniowane jako ujemny wynik przed rozpoczęciem leczenia z  $\geq 1$  dodatnim wynikiem w kolejnym punkcie czasowym próby; <sup>5</sup> zdefiniowane jako dodatni wynik przed rozpoczęciem leczenia, którego poziom uległ zwiększeniu po wdrożeniu leczenia; <sup>6</sup> 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.

## 4.2.4.2. Badanie o akronimie HELP-OLE

Informacje dotyczące profilu bezpieczeństwa lanadelumabu pochodzące z najdłuższego dotychczas raportowanego okresu obserwacji (odcięcie danych 31 sierpnia 2018 roku) przedstawiono w pełnotekstowej publikacji Banerji 2022, zawierającym ostateczne wyniki badania HELP OLE oraz w doniesieniu konferencyjnym Banerji 2020a. Co istotne, 97,2% pacjentów zgłosiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (z wyłączeniem napadów HAE), z czego w grupie *rollover* zgłoszono 96,3% przypadków a w grupie *non-rollover* 98,1% przypadków niezwiązanych z leczeniem. Większość TEAE miała łagodne lub umiarkowane nasilenie a podczas badania nie wystąpiły żadne zgony. Wśród zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia związanych z leczeniem, najczęściej raportowano ból w miejscu wstrzyknięcia i wirusową infekcję górnych dróg oddechowych. Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia ustąpiła w ciągu godziny (70,2%) lub jednego dnia (92,6%) (Banerji 2020a). Sześciu (2,8%) pacjentów przerwało leczenie z powodu TEAE, z czego jeden był związany z leczeniem (obrzęk, bąble i ból stawów). Nie zgłoszono żadnych ciężkich TEAE ani zgonów związanych z leczeniem. Przeciwciała przeciwko lanadelumabowi wykryto u 21 (9,9%) pacjentów, w przypadku 6 (2,8%) przeciwciał neutralizujących stwierdzono wynik pozytywny, bez widocznego wpływu klinicznego (Banerji 2020a).

Tab. 84. Ocena profilu bezpieczeństwa w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP OLE (Banerji 2020a, Banerji 2022).

	Grupa pacjentów, którzy ukończyli badanie HELP (ang. <i>rollover</i> ), N=109	Grupa pacjentów, którzy nie uczestniczyli w badaniu HELP (ang. <i>non-rollover</i> ), N=103	Populacja całkowita, N=2012
Dowolne TEAEs, n/N (%)	105/109 (96,3%)	101/103 (98,1%)	206/212 (97,2%)
<b>TEAEs występujące u <math>\geq 10\%</math> pacjentów, n/N (%)</b>			
Ból w miejscu iniekcji	45/109 (41,3%)	55/103 (53,4%)	100/212 (47,2%)
Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych	51/109 (46,8%)	38/103 (36,9%)	89/212 (42,0%)
Ból głowy	29/109 (26,6%)	23/103 (22,3%)	52/212 (24,5%)
Rumień w miejscu iniekcji	16/109 (14,7%)	20/103 (19,4%)	36/212 (17,0%)
Bóle stawów	11/109 (10,1%)	16/103 (15,5%)	27/212 (12,7%)
Bóle pleców	16/109 (14,7%)	10/103 (9,7%)	26/212 (12,3%)
Zasinienie w miejscu iniekcji	13/109 (11,9%)	13/103 (12,6%)	26/212 (12,3%) <sup>a</sup>
Biegunka	13/109 (11,9%)	10/103 (9,7%)	23/212 (10,8%)
Zapalenie zatok	13/109 (11,9%)	10/103 (9,7%)	23/212 (10,8%)



	Grupa pacjentów, którzy ukończyli badanie HELP (ang. <i>rollover</i> ), N=109	Grupa pacjentów, którzy nie uczestniczyli w badaniu HELP (ang. <i>non-rollover</i> ), N=103	Populacja całkowita, N=2012
Grypa	13/109 (11,9%)	9/103 (8,7%)	22/212 (10,4%)
Nudności	13/109 (11,9%)	9/103 (8,7%)	22/212 (10,4%)
Zakażenie dróg moczowych	10/109 (9,2%)	12/103 (11,7%)	22/212 (10,4%)
<b>Wszelkie TEAE związane z leczeniem, n/N (%)</b>	<b>50/109 (45,9%)</b>	<b>66/103 (64,1%)</b>	<b>116/212 (54,7%)</b>
<b>TEAEs występujące u ≥3% pacjentów, n/N (%)</b>			
Ból w miejscu iniekcji	40/109 (36,7%)	50/103 (48,5%)	90/212 (42,5%)
Rumień w miejscu iniekcji	14/109 (12,8%)	20/103 (19,4%)	34/212 (16,0%)
Zasinienie w miejscu iniekcji	8/109 (7,3%)	11/103 (10,7%)	19/212 (9,0%)
Obrzęk w miejscu iniekcji	3/109 (2,8%)	9/103 (8,7%)	12/212 (5,7%)
Świąd w miejscu iniekcji	4/109 (3,7%)	6/103 (5,8%)	10/212 (4,7%)
<b>Ciężkie TEAE, n/N (%) <sup>1</sup></b>	<b>12/109 (11,0%)</b>	<b>9/103 (8,7%)</b>	<b>21/212 (9,9%)</b>
<b>Poważne TEAE, n/N (%)</b>	<b>16/109 (14,7%)</b>	<b>22/103 (21,4%)</b>	<b>38/212 (17,9%)</b>
<b>Poważne TEAE związane z leczeniem, n/N (%)</b>	<b>0/109 (0%)</b>	<b>3/103 (2,9%)</b>	<b>3/212 (1,4%)</b>
<b>Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu zgłaszane przez badaczy, n/N (%) <sup>2</sup></b>	<b>8/109 (7,3%)</b>	<b>5/103 (4,9%)</b>	<b>13/212 (6,1%)</b>
<b>Zgony z powodu TEAE, n/N (%)</b>	<b>0/109 (0%)</b>	<b>0/103 (0%)</b>	<b>0/212 (0%)</b>
<b>Hospitalizacja z powodu TEAE, n/N (%)</b>	<b>12/109 (11,0%)</b>	<b>9/103 (8,7%)</b>	<b>21/212 (9,9%)</b>
<b>Przerwanie leczenia z powodu TEAE, n/N (%)</b>	<b>1/109 (0,9%)</b>	<b>5/103 (4,9%)</b>	<b>6/212 (2,8%)</b>

TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*).

<sup>1</sup> żaden z poważnych TEAE nie był związany z leczeniem; <sup>2</sup> zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. *adverse event of special interest*, AESI) zdefiniowano jako reakcje nadwrażliwości i zaburzenia krzepnięcia (zdarzenia nadkrzepliwości i krwawienia).

Łącznie u 38 pacjentów wystąpiło 69 ciężkich TEAE (z wyłączeniem napadów HAE). Zdarzenia występujące u ≥2 pacjentów z obejmowały zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych, złamanie stopy, zapalenie ścięgien, zwiększenie aktywności ALT, zwiększenie aktywności AST i wymioty. U trzech pacjentów wystąpiło pięć poważnych TEAE, które uznano za związane z leczeniem, w tym cztery przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych (z których wszystkie były przemijające i samoograniczające się) oraz jedno zdarzenie reakcji nadwrażliwości (które ostatecznie ustąpiły, ale doprowadziły do przerwania leczenia). U 21 (9,9%) pacjentów wystąpiło 31 ciężkich TEAE (z wyłączeniem napadów HAE) ale żaden z nich nie został uznany za związany z leczeniem lanadelumabem. Jedno poważne TEAE spowodowało przerwanie badania (krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego po spożyciu lanadelumabu). Zdarzenia związane z iniekcją zgłoszono dla 2287 z 11 899 (19,2%) wstrzyknięć lanadelumabu podanych podczas badania. Większość z nich była łagodna (98,8%).



U czternastu pacjentów wystąpiło łącznie 27 wcześniej określonych zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (AESI), zdefiniowanych jako zdarzenia związane z nadkrzepliwością i krwawieniem. Większość z nich to pojedyncze przypadki zgłaszane przez jedną pacjentkę, z wyjątkiem rumienia w miejscu wstrzyknięcia (n=2), nadwrażliwości (n=4) i krwotoku z pochwy (n=2). Siedmiu (3,3%) pacjentów zgłosiło 11 zdarzeń niepożądanych, które uznano za związane z lanadelumabem - sześć zdarzeń związanych z iniekcją (n=4, 1,9%), cztery przypadki reakcji nadwrażliwości (n=4, 1,9%) i jeden przypadek wysypki plamisto-grudkowej (n=1, 0,5%). Czterech pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych - trzy przypadki nadwrażliwości i jeden przypadek krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Nie stwierdzono znaczących tendencji w czasie w zakresie średnich wartości laboratoryjnych lub parametrów życiowych; nie zgłoszono żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Łącznie u 10 pacjentów (pięć przerzutów, pięć nienaprzeniennych) maksymalne stężenie aminotransferazy alaninowej >3 razy wyższe niż w górnej części normy. Wzrosty były przejściowe, a ich poziom powrócił w okresie leczenia.

Na początku badania u 3 z 210 pacjentów z dostępnymi danymi (1,4%, wszystkie zmiany dawkowania) stwierdzono dodatnie przeciwciała przeciwlekowe, ale żadne z nich nie uległo neutralizacji. W momencie końcowej analizy przeciwciała przeciwko lanadelumabowi wykryto u 21 (9,9%) pacjentów (13 z grupy *rollover*, 8 z grupy *non-rollover*). Spośród nich u 6 pacjentów (2,8%) rozwinęły się neutralizujące przeciwciała przeciwlekowych (3 z grupy *rollover* przeciwlekowe, 3 z grupy *non-rollover*). Jednak występowanie przeciwciał przeciwlekowych i przeciwciał neutralizujących nie miało wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lanadelumabu.

Ponadto, w doniesieniu konferencyjnym Busse 2019 odnaleziono informacje na temat oceny bezpieczeństwa w fazie wydłużonej badania HELP, podczas której u 9 pacjentów (spośród 21 [9,9%] chorych w wieku od 12 do <18 lat) odnotowano 65 zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia i związanych z leczeniem lanadelumabem, niebędących sklasyfikowane jako ciężkie. Dodatkowo w doniesieniu Busse 2020 zaznaczono, że spośród 21/212 (9,9%) chorych w wieku od 12 do <18 lat, u 11 odnotowano 117 zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem lanadelumabu, ale żadne z nich nie było ciężkie lub w poważnym stopniu nasilenia. Co więcej, Lumry 2018 wykazał, że odsetki dawek powodujących reakcje w miejscu iniekcji po podaniu przez personel medyczny lub samodzielnie w domu lub w klinice wyniosły odpowiednio 19,4%, 21,5% i 16,9%. W 266. dniu, 70,9% chorych, którym lek podawał personel medyczny preferowało podanie podskórne leku w porównaniu do 7,3%, chorych którzy lek administrowali samodzielnie w domu. W tym samym punkcie czasowym w wymienionych grupach odpowiednio 59,3% i 52,5% raportowało, że podanie podskórne leku jest łatwiejsze i wygodniejsze.

#### 4.2.4.3. Badanie DX-2930-02

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

### 4.2.4.3.1. Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia

W badaniu DX-2930-02 oceniano zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (ang. *Treatment Emergent Adverse Event*, TEAE), tj. zdarzenia, które występowały w okresie po podaniu leku lub placebo do 120. dni po ostatniej wizycie zaplanowanej protokołem, w tym ataki HAE. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia u >5% chorych.

Tab. 85. Odsetek zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie DX-2930-02.

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie, n=5	Placebo, n=13
Jakiegokolwiek AEs występujące w trakcie leczenia, n/N (%)	2/5 (40%)	10/13 (77%)
Ataki HAE	1/5 (20%)	9/13 (69%)
Ból w miejscu iniekcji	0/5 (0%)	3/13 (23%)
Ból głowy	1/5 (20%)	3/13 (23%)

LANA - lanadelumab; AEs - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); HAE - obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*).

W grupie pacjentów stosujących lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie u liczbowo niższego odsetka pacjentów odnotowano zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia, ataki HAE, ból w miejscu wstrzyknięcia i ból głowy w porównaniu do grupy placebo; odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były jednak istotne statystycznie.

Tab. 86. Porównanie zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie DX-2930-02.

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo	
	RR [95% CI], wartość p*	RD [95% CI], wartość p*
Jakiegokolwiek AEs występujące w trakcie leczenia, n/N (%)	0,52 [0,17; 1,58] p=0,2499	-0,37 [-0,86; 0,12] p=0,1370
Ataki HAE	0,29 [0,05; 1,73] p=0,1740	-0,49 [-0,92; -0,06] p=0,0252
Ból w miejscu iniekcji	0,33 [0,02; 5,51] p=0,4426	-0,23 [-0,55; 0,09] p=0,1534
Ból głowy	0,87 [0,12; 6,50] p=0,8893	-0,03 [-0,45; 0,39] p=0,8855

LANA - lanadelumab; AEs - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); HAE - obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*).

### 4.2.4.3.2. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem

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



Tab. 87. Odsetek zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem (TRAE) w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie DX-2930-02.

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie, n=5	Placebo, n=13
Jakiegokolwiek TRAE, n/N (%)	0/5 (0%)	5/13 (38%)
Ból w miejscu iniekcji, n/N (%)	0/5 (0%)	3/13 (23%)
Ból głowy, n/N (%)	0/5 (0%)	2/13 (15%)
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji, n/N (%)	0/5 (0%)	2/13 (15%)

LANA - lanadelumab; TRAEs - zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem (ang. *treatment related adverse events*).

Wśród pacjentów z ramienia lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie nie odnotowano jakiegokolwiek TRAEs, podczas gdy w grupie placebo zdarzenia takie wystąpiły u 38%. W grupie placebo raportowano występowanie bólu w miejscu wstrzyknięcia (23% pacjentów), bólu głowy (15% chorych) oraz zaczerwienienia w miejscu podania (15% pacjentów) związanych z leczeniem.

Tab. 88. Porównanie zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie DX-2930-02.

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo	
	RR [95% CI], wartość p*	RD [95% CI], wartość p*
Jakiegokolwiek TRAE, n/N (%)	0,21 [0,01; 3,26] p=0,2661	-0,38 [-0,72; -0,05] p=0,0258
Ból w miejscu iniekcji, n/N (%)	0,33 [0,02; 5,51] p=0,4426	-0,23 [-0,55; 0,09] p=0,1534
Ból głowy, n/N (%)	0,47 [0,03; 8,33] p=0,6042	-0,15 [-0,45; 0,14] p=0,3126
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji, n/N (%)	0,47 [0,03; 8,33] p=0,6042	-0,15 [-0,45; 0,14] p=0,3126

LANA - lanadelumab; TRAEs - zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem (ang. *treatment related adverse events*); \* obliczone na podstawie dostępnych danych.

#### 4.2.4.3.3. Pozostałe zdarzenia niepożądane

W żadnej z grup nie odnotowano poważnego zdarzenia niepożądanego (ang. *severe adverse events*, SEAE), zgonu ani przerwania udziału w badaniu wynikającego z występujących zdarzeń niepożądanych, jak również przypadków wytworzenia przeciwciał przeciwko stosowanemu leczeniu. U jednego chorego z grupy placebo wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse events*, SAE) - zapalenie płuc w 87. dniu badania.

Tab. 89. Porównanie ciężkiego zdarzenia niepożądanego w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie DX-2930-02.

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie, n=5	Placebo, n=13	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo	
			RR [95% CI], wartość p*	RD [95% CI], wartość p*
Jakiegokolwiek SAEs, n/N (%)	0/5 (0%)	1/13 (7,7%)	0,78 [0,04; 16,50] p=0,8719	-0,08 [-0,35; 0,20] p=0,5824

LANA - lanadelumab; SAEs - ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*); \* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 4.3. Analiza efektywności praktycznej

Efektywność praktyczną lanadelumabu oceniono w 9 badaniach obserwacyjnych:

- CHOPIN - badanie dotyczące pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.122 w Polsce, opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego (Kucharczyk 2024);
- 2 badania opublikowane w czasopismach recenzowanych (Buttgereit 2021 i Latysheva 2023);
- 6 badań opublikowanych w 7 abstraktach konferencyjnych: 4 badania przeprowadzone na terenie Europy, w krajach innych niż Polska (Bouillet 2020, Dorr 2021, Martinez-Saguer 2020a, Tachdjian 2024) oraz 2 badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie (w tym badanie EMPOWER: Bernstein 2024, Busse 2022, Tachdjian 2024 oraz badanie Soteres 2023).

#### 4.3.1. Badanie CHOPIN

Badanie CHOPIN (NCT05147181) to wielośrodkowe, prospektywne badanie nieinterwencyjne przeprowadzone w Polsce, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo lanadelumabu u polskich pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym leczonych w 13 ośrodkach w ramach programu lekowego B.122. Dane opublikowane w abstrakcie i na posterze konferencyjnym dotyczą analizy okresowej po 6. miesiącach od rozpoczęcia leczenia (ang. *interim analysis*). Wyniki badania CHOPIN zostały prezentowane podczas *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Annual Meeting (AAAAI)*, w lutym 2024 w Waszyngtonie (Kucharczyk 2024). Planowana publikacja wyników badania CHOPIN w czasopiśmie recenzowanym jest przewidziana w Q2/Q3 2024 roku.

Do badania zakwalifikowano pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego B.122. Głównymi punktami końcowymi była zmiana w całkowitej liczbie ataków HAE po 3. miesiącach od rozpoczęcia leczenia, częstość ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego i charakterystyka ataków HAE. Drugorzędowe punkty końcowe stanowiły zmiana w kwestionariuszu *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-General Health (WPAI-GH)* oraz jakości życia oceniana kwestionariuszem *Angioedema Quality of Life (AE-QoL)* względem poziomu wyjściowego do 6. miesięcy po rozpoczęcia leczenia lanadelumabem. Eksploracyjny punkt końcowy obejmował całkowity wynik testu kontroli obrzęku naczynioruchowego *Angioedema Control Test (AECT)*.



Do badania włączono 16 pacjentów z HAE (średni wiek 37,0 lat, 87,5% kobiet), którzy otrzymywali lanadelumab w okresie od marca 2022 do maja 2023 w ramach programu B.122. Mediana czasu od diagnozy do rozpoczęcia leczenia lanadelumabem wynosiła 14,4 (IQR 7,8-18,7) roku.

Wśród wszystkich pacjentów doszło do 172 ataków HAE w okresie 3. miesięcy przed rozpoczęciem leczenia i 5 ataków po 6. miesiącach leczenia lanadelumabem (w tym ciężkich przed rozpoczęciem profilaktyki: 126 vs 2 po rozpoczęciu leczenia lanadelumabem; umiarkowanych: 37 vs 1; łagodnych: 9 vs 2). Liczba ataków wymagających podania leczenia ratunkowego spadła z 145 do 2 ataków w 6. miesiącu leczenia (98% redukcja). Liczba ataków wymagających wizyty medycznej lub wizyty w oddziale ratunkowym spadła odpowiednio z 12 do 0 i z 27 do 0. Całkowita częstość ataków HAE/4 tygodnie wśród populacji włączonej do badania uległa redukcji o 98% z częstości 2,63 przed rozpoczęciem leczenia w porównaniu do 0,05 w 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (Tab. 90).

Tab. 90. Charakterystyka oraz częstość ataków HAE w badaniu CHOPIN (Kucharczyk 2024).

Parametr	Przed rozpoczęciem leczenia LANA*	3 miesiące od rozpoczęcia leczenia LANA	6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia LANA
Liczba ataków HAE	172	4	5
<b>Czas trwania ataków (godz.)</b>			
N	71	3	4
Średnia (SD)	18,0 (25,9)	25,0 (22,5)	19,5 (21,4)
<b>Ataki HAE wymagające podania leczenia ratunkowego</b>			
Tak, n (%)	145 (84,3)	2 (50,0)	2 (40,0)
Nie, n (%)	27 (15,7)	2 (50,0)	3 (60,0)
<b>Ataki HAE wymagające interwencji medycznej</b>			
Tak, n (%)	39 (22,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nie, n (%)	133 (77,3)	4 (100,0)	5 (100,0)
<b>Rodzaj interwencji medycznej</b>			
Wizyta medyczna, n (%)	12 (7,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wizyta w oddziale ratunkowym, n (%)	27 (15,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hospitalizacja, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Częstość występowania ataków HAE na 4 tyg. w populacji pacjentów włączonej do badania (N=16)</b>			
Częstość ogólna	2,63	0,11	0,05
Średnia częstość (SD)	2,6 (1,5)	0,1 (0,3)	0,1 (0,3)

LANA - lanadelumab; \* mierzone w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia lanadelumabem.

Średni całkowity wynik w kwestionariuszu AE-QoL wyniósł 59,9 punktów przed rozpoczęciem leczenia. Już od 1. miesiąca stosowania profilaktyki lanadelumabem średni całkowity wynik kwestionariusza AE-QoL spadł do poziomu 16,4 punktów, co wskazuje na istotnie kliniczną poprawę jakości życia pacjentów. Poprawa utrzymywała się do końca okresu obserwacji, przy czym całkowity wynik w 6. miesiącu leczenia lanadelumabem wyniósł 7,9 punktów (Ryc. 5).

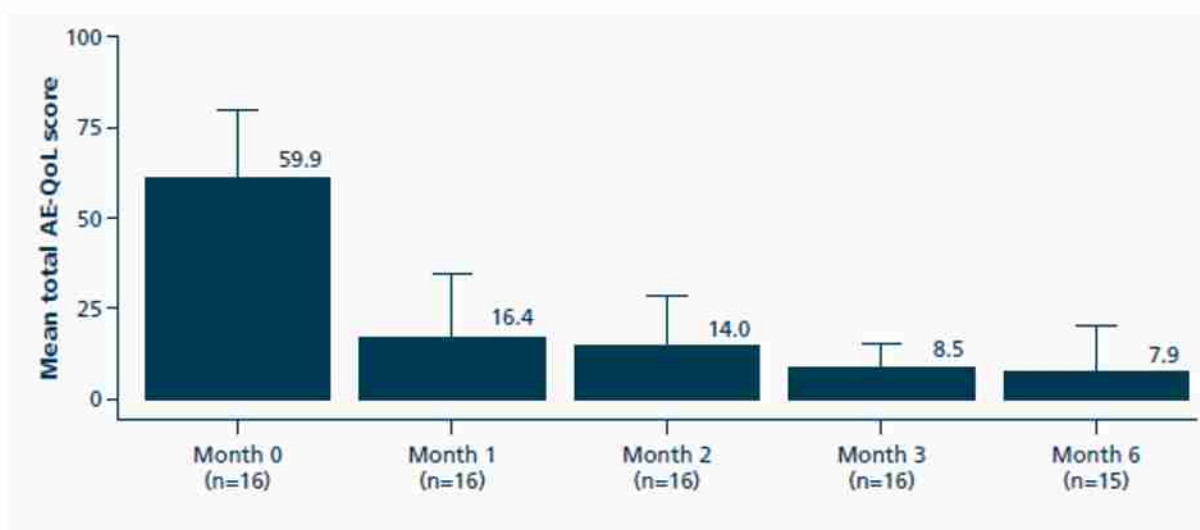
Średni wynik testu kontroli obrzęku naczynioruchowego (AECT) uległ poprawie z 4,4 punktów (słabo kontrolowane HAE) przed rozpoczęciem leczenia do 15,3 (dobrze kontrolowane

HAE) w 6. miesiącu leczenia. Poprawa w zakresie kontroli HAE wystąpiła już od pierwszego miesiąca (Ryc. 6).

Średnie wyniki kwestionariusza WPAI-GH uległy poprawie już od 1. miesiąca leczenia i utrzymywały się do 6. miesiąca we wszystkich domenach kwestionariusza. Podczas leczenia lanadelumabem stwierdzono niewielki wpływ (<1%) stanu zdrowia na absenteizm, prezenteizm oraz utratę produktywności pracy. Upośledzenie aktywności uległo poprawie od 51,9% przed leczeniem do 3,3% w 6. miesiącu leczenia lanadelumabem (Ryc. 7).

W trakcie badania CHOPIN zgłoszono cztery zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem lanadelumabu; z których wszystkie sklasyfikowano jako inne niż poważne: stany w miejscu podania, takie jak ból w miejscu podania oraz rumień i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, a także infekcja dróg oddechowych (Kucharczyk 2024).

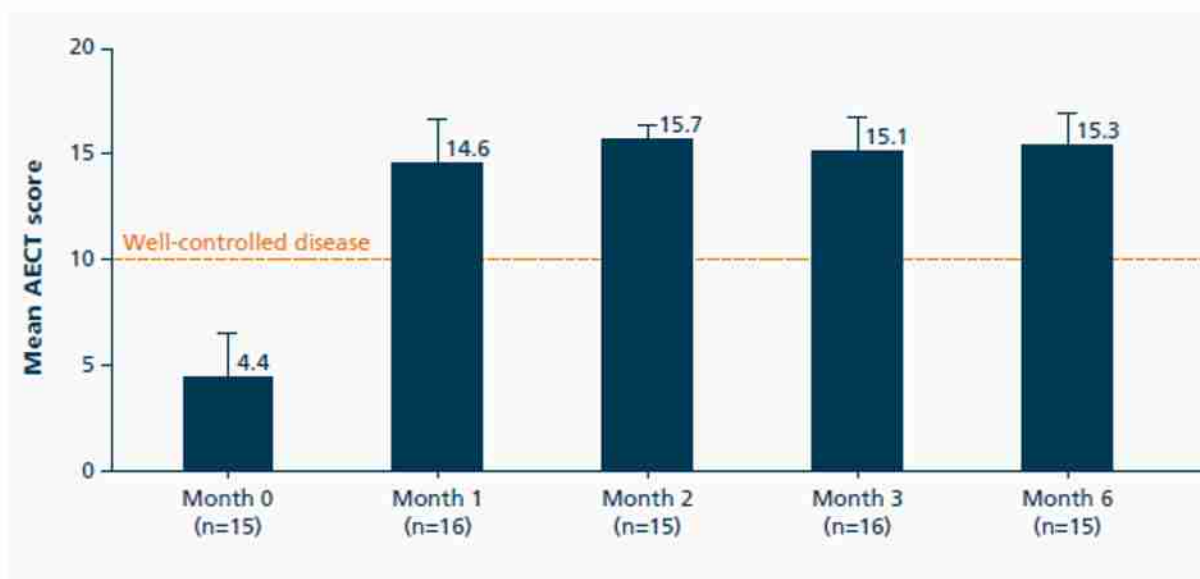
Ryc. 5. Średnie całkowite wyniki kwestionariusza AE-QoL podczas leczenia lanadelumabem u pacjentów z HAE w badaniu CHOPIN (Kucharczyk 2024).



AE-QoL - kwestionariusz oceny jakości życia u chorych z obrzękiem naczynioruchowym (ang. *Angioedema Quality of Life Questionnaire*).

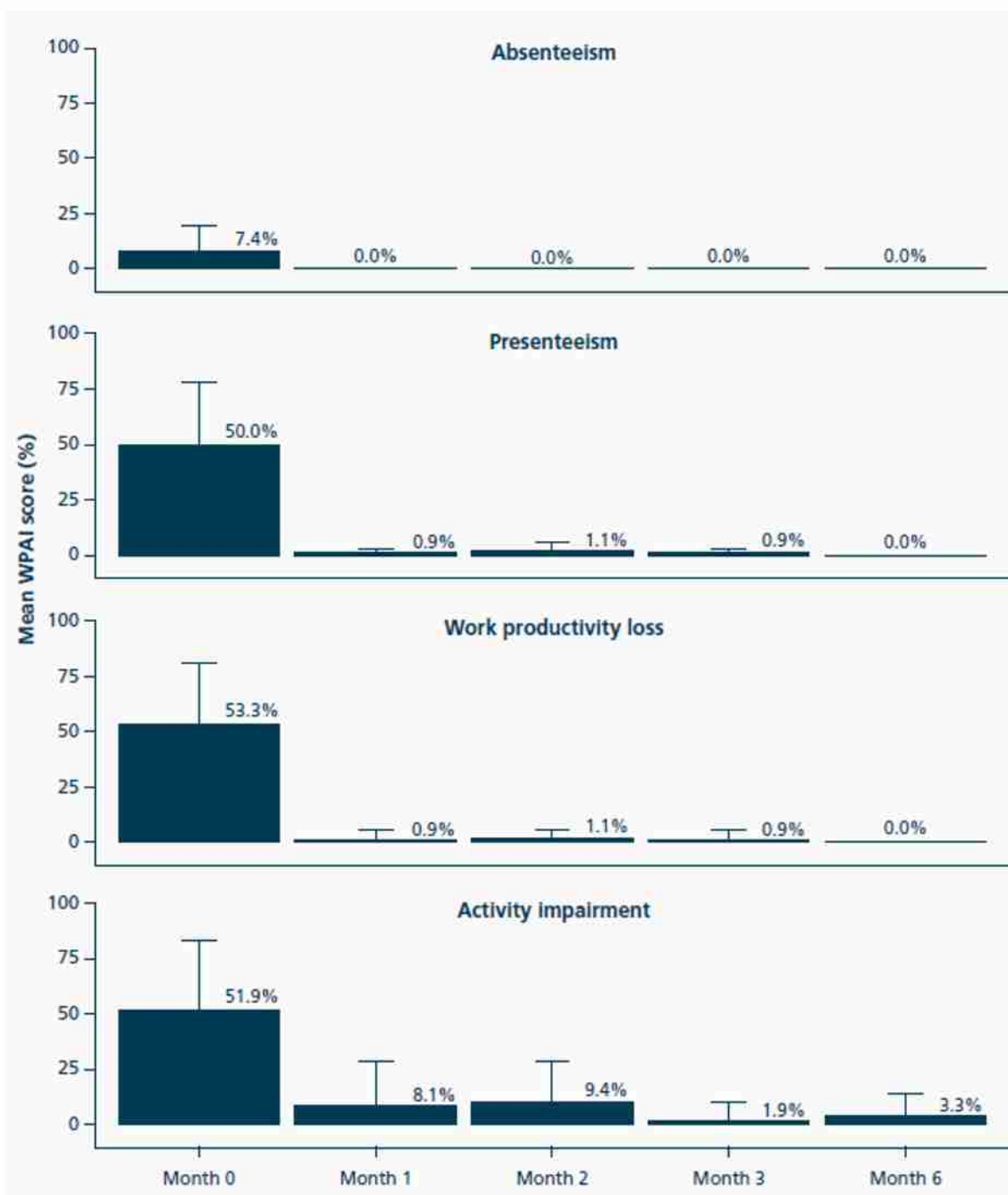


Ryc. 6. Średni wynik testu kontroli obrzęku naczynioruchowego (AECT) względem poziomu wyjściowego podczas leczenia lanadelumabem w badaniu CHOPIN (Kucharczyk 2024).



AE-QoL - kwestionariusz oceny jakości życia u chorych z obrzękiem naczynioruchowym (ang. *Angioedema Quality of Life Questionnaire*); średni wynik AECT  $\geq 10$  punktów - dobrze kontrolowana HAE (Weller 2020).

Ryc. 7. Średni wynik kwestionariusza WPAI-GH względem poziomu wyjściowego podczas leczenia lanadelumabem w badaniu CHOPIN (Kucharczyk 2024).



WPAI-GH - kwestionariusz pogorszenia wydajności pracy i wykonywania codziennych czynności - zdrowie ogólne; do oceny upośledzenia aktywności do analizy włączono n=16 pacjentów we wszystkich miesiącach, z wyjątkiem miesiąca 6., dla którego włączono n=15 pacjentów. W przypadku wszystkich pozostałych parametrów WPAI-GH do analizy włączono n=11, n=11, n=9, n=11 i n=12 pacjentów odpowiednio w 0., 1., 2., 3. i 6. miesiącu.



### 4.3.2. Badania opublikowane w czasopismach recenzowanych

Do analizy klinicznej zakwalifikowano dwa badania dotyczące skuteczności praktycznej lanadelumabu w profilaktyce ataków HAE, które zostały opublikowane w czasopismach recenzowanych: badanie retrospektywne Buttgereit 2021 oraz badanie prospektywno-retrospektywne Latysheva 2023. Liczba pacjentów z HAE włączonych do badań wyniosła 34 w badaniu Buttgereit 2021 i 16 w badaniu Latysheva 2023. Czas leczenia lanadelumabem wyniósł około 7,5 miesiąca (mediana) w badaniu Buttgereit 2021 i 6 miesięcy w badaniu Latysheva 2023. Metodologię włączonych badań podsumowano w Tab. 91.

Latysheva i wsp. (2023) wykazali, że stosowanie lanadelumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wiązało się z redukcją średniej liczby ataków z 10/miesiąc do 0,26/miesiąc, przy jednoczesnym istotnym ograniczeniu stosowania leków przerywających ataki. W obu badaniach profilaktyka lanadelumabem przyczyniała się do poprawy jakości życia mierzonej chorobowo-specyficznym kwestionariuszem AE-QoL. Średnia zmiana całkowitego wyniku AE-QoL względem poziomu wyjściowego wyniosła -32 punkty (95% CI: 22,6; 41,4;  $p < 0,001$ ) w badaniu Buttgereit 2021 i -39 w badaniu Latysheva 2023 ( $p < 0,001$ ). Stosowanie lanadelumabu u znaczącej większości pacjentów wiązało się z osiągnięciem kontroli choroby mierzonej testem AECT (Buttgereit 2021 i Latysheva 2023), a wskaźnik aktywności choroby HAE-AS spadł istotnie statystycznie w 6. miesiącu leczenia względem poziomu wyjściowego (Latysheva 2023). Lanadelumab był dobrze tolerowany, zgłoszone działania niepożądane były o łagodnym nasileniu. Podsumowanie wyników badań Buttgereit 2021 i Latysheva 2023 zestawiono w Tab. 91.

Tab. 91. Podsumowanie metodologii badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej lanadelumabu, opublikowanych w czasopismach recenzowanych.

Badanie	Metodologia badania	Liczba ośrodków	Czas obserwacji	Populacja włączona do badania	Punkty końcowe
Buttgereit 2021	Retrospektywne badanie obserwacyjne	1 ośrodek, Niemcy	Leczenie lanadelumabem rozpoczęto u wszystkich pacjentów w okresie od 4 lutego 2019 r. do 1 kwietnia 2020 r.  Mediana okresu leczenia lanadelumabem wyniosła 29,9 tygodnia (zakres 3,3-65,3 tygodnia, nie uwzględniając czasu leczenia w ramach otwartej, przedłużonej fazy badania HELP.	34 pacjentów leczonych profilaktycznie lanadelumabem: - 30 pacjentów z HAE (mediana wieku 44 lata, zakres: 19-78 lat), - 4 pacjentów z HAE (mediana wieku 64 lata, zakres: 60-69 lat).  6 spośród włączonych pacjentów było leczonych wcześniej lanadelumabem w ramach otwartej, przedłużonej fazy badania HELP. U pozostałych stosowano wcześniej leczenie na żądanie.	- jakość życia oceniana kwestionariuszem AE-QoL, - kontrola choroby oceniana testem AECT, - działania niepożądane leku.
Latysheva 2023	Prospektywno-retrospektywne badanie obserwacyjne	6 ośrodków, Rosja	Całkowity okres obserwacji wyniósł 24 miesiące.  W publikacji przedstawiono dane z analizy pośredniej w 6. miesiącu leczenia.	16 pacjentów leczonych profilaktycznie lanadelumabem: - odsetek kobiet 81% (n=13), - średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia 29,9 lat (zakres: 13-47 lat), - wszyscy pacjenci z HAE I typu.	- aktywność choroby przed i w trakcie leczenia lanadelumabem (częstość ataków), - jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza AE-QoL, - ocena aktywności choroby oceniona za pomocą kwestionariusza AAS28, HAE-AS, test kontroli obrzęku naczynioruchowego (AECT), - działania niepożądane.

HAE - obrzęk naczynioruchowy (ang. *herediatry angioedema*); AAS28 - wskaźnik aktywności obrzęku naczynioruchowego oceniany w okresie 28 dni (ang. *Angioedema Activity Score 28*); HAE-AS - wskaźnik aktywności HAE (ang. *HAE Activity Score*); AECT - test do kontroli obrzęku naczynioruchowego (ang. *Angioedema Control Test*).



**Tab. 92. Podsumowanie wyników skuteczności lanadelumabu w badaniach obserwacyjnych, opublikowanych w czasopiśmie recenzowanym.**

Badanie	Podsumowanie wyników badania
Buttgereit 2021	<p><b>Kontrola choroby mierzona testem AECT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Średni wynik w skali AECT u pacjentów leczonych lanadelumabem (n=34) wyniósł 14,8 punktów, a 22 z 34 pacjentów, uzyskało pełną kontrolę, to znaczy maksymalny wynik w AECT wynoszący 16 punktów.</li> <li>- Wśród 25 pacjentów z dostępnymi wyjściowymi wynikami AECT po rozpoczęciu leczenia profilaktycznego lanadelumabem wynik uległ istotnej poprawie ze średniej 7,5 do 14,9 (p&lt;0,001), przy czym 18 pacjentów osiągnęło maksymalny wynik 16 punktów.</li> <li>- Poprawa wyniku AECT była niezależna od tego, czy pacjenci otrzymywali wcześniej leczenie profilaktyczne (średnia 7,5 [zakres 1-15] do 14,7 [zakres 10-16]), czy leczenie na żądanie (średnia 7,4 [zakres 3-13]) do 15 [zakres, 13-16]).</li> </ul> <p><b>Jakość życia mierzona kwestionariuszem AE-QoL:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- U 24 pacjentów całkowity wynik AE-QoL uległ istotnemu obniżeniu z 45,8 do 13,8 punktów. Średnia zmiana całkowitego wyniku względem poziomu wyjściowego wyniosła -32 punkty (95% CI: 22,6; 41,4; p&lt;0,001).</li> <li>- Odnotowano średnią zmianę całkowitego wyniku wynoszącą -42,4 punktów (95% CI: 30; 54,9; p&lt;0,001) w domenie „funkcjonowanie”, -23 punktów (95% CI: 4,8; 13; p&lt;0,001) w „zmęczenie/nastroj”, -30,6 punktów (95% CI: 6; 18; p&lt;0,001) w „lęk/wstyd” i -22,73 punktów (95% CI: 7,9; 37,6; p=0,004) w domenie „odżywianie”.</li> </ul> <p><b>Działania niepożądane w trakcie leczenia lanadelumabem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lanadelumab był dobrze tolerowany, 24 pacjentów nie zgłosiło działań niepożądanych.</li> <li>- 4 pacjentów opisało nieprzyjemne uczucie lub ból podczas zabiegu wstrzyknięcia.</li> <li>- 3 pacjentów zgłosiło zaczerwienienie, bąble i swędzenie (jednorazowo również poza miejscem wstrzyknięcia).</li> <li>- 2 pacjentów opisało krwiaki w miejscu wstrzyknięcia.</li> <li>- 1 pacjent zgłosił miejscowe reakcje skórne w postaci pokrzywki i zalecono mu premedykację przed wstrzyknięciem.</li> </ul>
Latysheva 2023	<p><b>Częstość ataków:</b></p> <p>- Przed leczeniem lanadelumabem średnia miesięczna częstość ataków na pacjenta wynosiła 10 (minimum 1 i maksymalnie 17). Zapotrzebowanie na leki stosowane w przerwaniu ataku wynosiło średnio 4,7 na pacjenta miesięcznie (minimum 1 i maksymalnie 8). Po 6 miesiącach terapii średnia częstość ataków spadła istotnie do 0,26 na miesiąc na pacjenta (przy minimum 0 i maksymalnie 0,83), a zapotrzebowanie na leki przerywające atak zmalało do 0,09 na pacjenta na miesiąc (przy minimalnej 0 i maksymalnie 0,33). Redukcja częstości ataków i zapotrzebowania na leczenie ataków względem poziomu początkowego były istotne statystycznie (p&lt;0,001). Dziesięciu pacjentów pozostało całkowicie wolnych od ataków HAE w ciągu sześciu miesięcy od rozpoczęcia terapii.</p> <p><b>Jakość życia mierzona AE-QoL:</b></p> <p>- W badaniu wykazano istotną poprawę jakości życia. Po 6. miesiącach od rozpoczęcia terapii średni wynik spadł z 58 punktów (przy minimum 17 punktów i maksymalnie 82 punkty) do 19 punktów (przy minimum 1 punkcie i maksymalnie 54 punkty) (średnia zmiana względem poziomu wyjściowego p&lt;0,001).</p> <p><b>Średni wynik skali HAE-AS (n=13, dotyczy tylko dorosłych pacjentów):</b></p>

Badanie	Podsumowanie wyników badania
	<p>- Średni wynik w skali HAE-AS po 6. miesiącach od rozpoczęcia terapii spadł z 16,2 pkt (przy minimum 5 pkt, maksymalnie 23 pkt) do 2,3 pkt (przy minimum 0 pkt i maksymalnie 6 pkt) (<math>p &lt; 0,001</math>), co oznacza znaczną poprawę.</p> <p><b>Średni wynik AECT (n=13, dotyczy tylko dorosłych pacjentów):</b></p> <p>- Średni wynik AECT wzrósł z 5,6 punktu przed rozpoczęciem terapii (minimum 0 punktów i maksymalnie 13 punktów) do 14,2 punktu po 3. miesiącach (<math>p &lt; 0,001</math>) i ustabilizował się na poziomie 15,1 punktu po 6. miesiącach.</p> <p>- Kontrolę choroby stwierdzono u wszystkich 13 pacjentów po 3. i 6. miesiącach leczenia. U 7 z 13 dorosłych pacjentów uzyskało pełną kontrolę nad aktywnością choroby (16 z 16 możliwych punktów) po 6. miesiącach terapii.</p> <p><b>Działania niepożądane:</b></p> <p>- W całym badaniu zarejestrowano 4 działania niepożądane. Spośród nich 3 uznano za prawdopodobnie związane z leczeniem i sklasyfikowano je jako łagodne.</p> <p>- U 1 pacjenta wystąpiło poważne zdarzenie niepożądane, które nie zostało przypisane leczeniu.</p> <p>- Żadne ze zgłoszonych zdarzeń niepożądanych nie doprowadziło do przerwania leczenia.</p>

HAE - obrzęk naczynioruchowy (ang. *herediatry angioedema*); AE-QoL - kwestionariusz oceny jakości życia u chorych z obrzękiem naczynioruchowym (ang. *Angioedema Quality of Life*); HAE-AS - wskaźnik aktywności HAE (ang. *HAE Activity Score*); AECT - test do kontroli obrzęku naczynioruchowego (ang. *Angioedema Control Test*).

### 4.3.3. Pozostałe dane z doniesień konferencyjnych

Poza badaniem CHOPIN do przeglądu zakwalifikowano 6 badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, które zostały opublikowane w formie abstraktów konferencyjnych: 4 badania przeprowadzone na terenie Europy (Bouillet 2020, Dorr 2021, Martinez-Saguer 2020a, Tachdjian 2024) oraz 2 badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie (w tym badanie EMPOWER: Bernstein 2024, Busse 2022, Tachdjian 2024 oraz badanie Soteres 2023).

Dane z badania EMPOWER były prezentowane podczas konferencji *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) Annual Meeting*, w lutym 2024 roku w Stanach Zjednoczonych (Bernstein 2024). Do badania EMPOWER włączono 113 pacjentów z ośrodków na terenie Stanów Zjednoczonych i Kanady. Dane z badania EMPOWER są zgodne z wynikami kluczowych badań klinicznych dotyczących lanadelumabu (HELP i HELP OLE) i wskazują na znaczną redukcję częstości ataków HAE do 36. miesiący od rozpoczęcia stosowania lanadelumabu w populacji pacjentów wcześniej nie otrzymujących profilaktyki (80% redukcji częstości ataków/miesiąc) oraz utrzymanie niskiej częstości ataków u pacjentów wcześniej stosujących lanadelumab (0,47 ataków/miesiąc; 95% CI: 0,25; 0,70). W warunkach rzeczywistej praktyki bezpieczeństwo lanadelumabu było zgodne z badaniami klinicznymi (Bernstein 2024). Po 12. miesiącach stosowania lanadelumabu jakość życia mierzona kwestionariuszem AE-QoL, kontrola obrzęku naczynioruchowego w teście AECT i satysfakcja z leczenia, mierzona testem TSQM-9, poprawiły się wśród populacji nowo leczonych lanadelumabem i utrzymywały się na statym poziomie wśród pacjentów otrzymujących wcześniej lanadelumab (Busse 2022). Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki potwierdzają, że bezpieczeństwo i



skuteczność lanadelumabu u młodzieży (od 12 do <18 lat) jest porównywalna do wyników w populacji w wieku >12 lat (Tachdjian 2024). W badaniu przeprowadzonym w ośrodku w Niemczech wykazano, że terapia profilaktyczna lanadelumabem jest bezpieczna i znacząco zmniejsza częstotliwość ataków u pacjentów z klinicznie ciężkim HAE (redukcja z 5-12 ataków/miesiąc do 0-4 ataków/miesiąc), a tym samym poprawia jakość życia chorych (Martinez-Saguer 2020a). Podobnie w badaniach obserwacyjnych przeprowadzonych we Francji (Bouillet 2020) oraz Wielkiej Brytanii (Dorr 2021) potwierdzono skuteczność lanadelumabu w zmniejszaniu częstości (ponad 90% redukcji w każdym z badań) i nasilenia napadów.

Podsumowanie metodologii i badań oraz wyników badań obserwacyjnych lanadelumabu w profilaktyce HAE przedstawiono Tab. 93.

Tab. 93. Metodologia i podsumowanie wyników badań skuteczności lanadelumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, opublikowanych w abstraktach konferencyjnych.

Badanie	Metodologia badania	Czas obserwacji	Populacja włączona do badania	Podsumowanie wyników
EMPOWER (Bernstein 2024, Busse 2022)	<i>Bernstein 2024</i>			
	Obserwacyjne, nieinterwencyjne, wieloośrodkowe badanie fazy IV przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie.	Finalne dane z obserwacji do 36. miesięcy od rozpoczęcia leczenia lanadelumabem.	N=113  Pacjenci z HAE w wieku >12 lat, których sklasyfikowano jako nowych (<4 dawki przed włączeniem do badania) lub regularnie stosujących lanadelumab (≥4 dawki w momencie włączenia do badania).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- średnia w wieku włączonych pacjentów wyniosła 40,66 lat (SD: ±17,29), 65,5% populacji stanowiły kobiety,</li> <li>- nowi pacjenci otrzymywali lanadelumab przez średnio 771,7 dni (SD: ±379,30), leczeni wcześniej lanadelumabem przez 898,36 dni (SD: ±470,97),</li> <li>- skorygowany, oszacowany na podstawie modelu, współczynnik częstości ataków HAE przed i po rozpoczęciu leczenia lanadelumabem u nowo leczonych spadł o 80% z poziomu 1,57 (95% CI: 0,88; 2,81) ataków/miesiąc do 0,28 (95% CI: 0,15; 0,53) ataków/miesiąc w łącznym okresie od rozpoczęcia leczenia do zakończenia badania,</li> <li>- w populacji otrzymującej wcześniej profilaktykę lanadelumabem współczynnik ataków wynosił 0,47 (95% CI: 0,25; 0,70) w okresie 36. miesięcy obserwacji,</li> <li>- 41% (48/116) pacjentów otrzymujących &gt;1 dawkę lanadelumabu (populacja uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa) zgłosiło 129 zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia (TEAEs); najczęściej występowały zakażenia i zarażenia pasożytnicze (28,7%),</li> <li>- większość TEAEs nie była poważna (96,1%), o łagodnym/umiarkowanym stopniu nasilenia (94,6%) i nie powodowała przerwania udziału w badaniu (99,2%).</li> </ul>
	<i>Busse 2022</i>			
Obserwacyjne, nieinterwencyjne, wieloośrodkowe badanie fazy IV przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie.	Analiza pośrednia po 12. miesiącach leczenia od rozpoczęcia leczenia lanadelumabem.	N=93 (w tym 15 nowych pacjentów, 78 wcześniej leczonych lanadelumabem).  Pacjenci z HAE w wieku >12 lat, których sklasyfikowano jako nowych (<4 dawki	<p>W populacji pacjentów nowo leczonych lanadelumabem po 12. miesiącach profilaktyki względem poziomu wyjściowego wykazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- spadek średniego całkowitego wyniku kwestionariusza AE-QoL (lepsza jakość życia) z 36,2 (SD: 22,0) do 30,0 (SD: 20,1),</li> <li>- poprawę średniego wyniku kontroli HAE w teście AECT z 9,3 (SD: 4,9) do 11,7 (SD: 3,4), wskazując na osiągnięcie kontroli ataków HAE,</li> </ul>	



Badanie	Metodologia badania	Czas obserwacji	Populacja włączona do badania	Podsumowanie wyników
			przed włączeniem do badania) lub regularnie stosujących lanadelumab ( $\geq 4$ dawki w momencie włączenia do badania).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- poprawę średniego wyniku satysfakcji z leczenia w zakresie leków TSQM-9 z 72,5 (SD: 23,2) do 81,7 (SD: 25,3),</li> <li>- w populacji pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali lanadelumab średni wyniki AE-QoL, AECT i TSQM-9 pozostały na tym samym poziomie co przed włączeniem do badania.</li> </ul>
<b>EMPOWER i ENABLE (Tachdjian 2024)</b>	Badanie obserwacyjne, nieinterwencyjne, wieloośrodkowe badania fazy IV przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie (EMPOWER), Niemczech i Austrii (ENABLE).	Do 36. miesięcy od rozpoczęcia leczenia lanadelumabem.	<p>N=19 (w tym 12 nowych pacjentów, 7 wcześniej leczonych lanadelumabem).</p> <p>Pacjenci z HAE w wieku od 12 do &lt;18 lat, których sklasyfikowano jako nowych (&lt;4 dawki przed włączeniem do badania) lub regularnie stosujących lanadelumab (<math>\geq 4</math> dawki w momencie włączenia do badania).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- częstość ataków HAE podczas stosowania lanadelumabu w populacji w wieku od 12 do &lt;18 lat u nowo leczonych pacjentów spadła o 86,8% z 3,56 (95% CI: 1,87; 6,74) ataków/miesiąc na początku badania do 0,47 (95% CI: 0,22; 1,01) napadów/miesiąc po rozpoczęciu stosowania profilaktyki lanadelumabem (wskaźnik częstości IRR=0,13; 95% CI: 0,08; 0,21) i o 92,6% w okresie ustalonego stosowania lanadelumabu (IRR=0,07; 95% CI: 0,04-0,13),</li> <li>- w populacji wcześniej stosującej lanadelumab liczba ataków HAE w okresie całego badania wyniosła 0,06 (SD: <math>\pm 0,1</math>) ataków/miesiąc,</li> <li>- większość ataków HAE była łagodna/umiarkowana, leczona lekami na żądanie (najczęściej inhibitory C1) i nie wymagała wizyt u specjalistów medycznych,</li> <li>- podczas stosowania lanadelumabu wystąpiło 29 zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (łagodne/umiarkowane: 82,8%, inne niż poważne 93%) u 7/12 nowo leczonych lanadelumabem oraz 6 TEAEs (wszystkie łagodne/umiarkowane i inne niż poważne) u 5/7 pacjentów wcześniej leczonych lanadelumabem. Żadne zdarzenie niepożądane nie było związane ze stosowaniem lanadelumabu.</li> </ul>
<b>Bouillet 2020</b>	Badanie obserwacyjne w ramach tymczasowego pozwolenia na stosowanie lanadelumabu przed wprowadzeniem na rynek we Francji.	1 rok	<p>N=75</p> <p>Pacjenci z HAE typu 1 lub 2 w wieku <math>\geq 12</math> lat.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- w okresie obserwacji 69 pacjentów odbyło <math>\geq 1</math> wizytę kontrolną po rozpoczęciu leczenia,</li> <li>- średni czas trwania ekspozycji na lanadelumab wyniósł 234,4 (SD: <math>\pm 61,6</math>) dnia,</li> <li>- średnia częstość napadów/miesiąc spadła istotnie statystycznie z 2,3 (SD: <math>\pm 2,1</math>) przed rozpoczęciem leczenia do 0,2 (SD: <math>\pm 0,5</math>) na koniec okresu obserwacji (n=63, p&lt;0,001),</li> <li>- u 69,6% (n=69) pacjentów nie wystąpiły ataki HAE w okresie obserwacji,</li> </ul>

Badanie	Metodologia badania	Czas obserwacji	Populacja włączona do badania	Podsumowanie wyników
				<ul style="list-style-type: none"> <li>- mediana (zakres) ogólnego wyniku kwestionariusza AE-QoL wyniosła 37,1 (0,0-86,8) na początku badania i 11,0 (0,0-90,6) po 4. miesiącach (<math>p&lt;0,0001</math>), co wskazuje na poprawę jakości życia. Odsetek pacjentów z wynikami w skali aktywności choroby w teście AAS28 = 0 wynosił 59,2% na początku i 83,3% w 6. miesiącu, co sugeruje zmniejszenie obciążenia chorobą w miarę upływu czasu,</li> <li>- zgłoszono ogółem 96 zdarzeń niepożądanych u 46 pacjentów. Żadne z nich nie było poważne. Profil bezpieczeństwa lanadelumabu nie różnił się od zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach klinicznych. Pięciu pacjentów przerwało leczenie.</li> </ul>
<b>Dorr 2021</b>	Badania retrospektywne przeprowadzone w Wielkiej Brytanii.	1 rok	<p>N=57</p> <p>Pacjenci z HAE typu 1 lub 2 w wieku <math>\geq 12</math> lat, u których istotne napady występują <math>\geq 2</math> razy w tygodniu pomimo leczenia doustnego lub gdy nie jest ono odpowiednie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wykazano statystycznie istotne zmniejszenie całkowitej i ciężkiej miesięcznej częstotliwości napadów we wszystkich punktach czasowych w porównaniu z wartością wyjściową (<math>p&lt;0,01</math>). W przypadku łącznej liczby ataków w 6. i 12. miesiącu oznaczało to odpowiednio redukcję o 90,7% i 96,5%,</li> <li>- tylko u 5,6% pacjentów nie zaobserwowano <math>\geq 50\%</math> spadku liczby ataków po 3. miesiącach,</li> <li>- napady wymagające podania inhibitora C1 uległy zmniejszeniu w całym okresie, podobnie jak stosowanie ikatybantu do 6. miesiący (<math>p&lt;0,05</math>).</li> </ul>
<b>Martinez-Saguer 2020a</b>	Retrospektywno-prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w Niemczech.	Od 4 do 11 miesięcy.	<p>N=16</p> <p>Pacjenci z HAE z <math>&gt;5</math> ataków wymagających leczenia/miesiąc w tym ataki obejmujące krtań, którzy rozpoczęli leczenie lanadelumabem.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- przed rozpoczęciem leczenia profilaktycznego lanadelumabem u włączonej populacji częstość ataków/miesiąc wymagających leczenia wahała się od 5 do 12,</li> <li>- po rozpoczęciu profilaktyki lanadelumabem częstość ataków znacząco spadła do 0 - 4 ataków/miesiąc w początkowej fazie, a po 3. miesiącach do 0 ataków/miesiąc (okres obserwacji 4-11 miesięcy),</li> <li>- w czasie stosowania lanadelumabu nie zaobserwowano żadnych zagrożających życiu ataków, w tym obrzęku krtani,</li> <li>- lek był dobrze tolerowany, pacjenci w pełni przestrzegali schematu leczenia profilaktycznego.</li> </ul>



Badanie	Metodologia badania	Czas obserwacji	Populacja włączona do badania	Podsumowanie wyników
Soteres 2023	Retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych.	Brak danych,	N=24  Pacjenci z HAE otrzymujący profilaktyczne leczenie lanadelumabem.	- miesiąc przed rozpoczęciem profilaktyki lanadelumabem pacjenci mieli 4,4 (SD: $\pm 4,3$ ) ataki HAE, które zostały zredukowane do 2,7 (SD: $\pm 2,4$ ) ataków/miesiąc w okresie do 6. miesięcy od rozpoczęcia profilaktyki lanadelumabem, - U większości pacjentów (75%) uzyskano zmniejszenie nasilenia i częstotliwości ataków lub poprawę jakości życia.

HAE - obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*); AE-QoL - kwestionariusz oceny jakości życia u chorych z obrzękiem naczynioruchowym (ang. *Angioedema Quality of Life*); TEAEs - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*); AECT - test kontroli obrzęku naczynioruchowego (ang. *Angioedema Control Test*); TSQM-9 - kwestionariusz oceny satysfakcji z leczenia (ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*); AAS28 - wskaźnik aktywności obrzęku naczynioruchowego oceniany w okresie 28 dni (ang. *Angioedema Activity Score 28*).

## 4.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL

Do 28.03.2024 roku przeprowadzono pogłębione wyszukiwanie danych dotyczących bezpieczeństwa lanadelumabu. Przeszukano strony Europejskiej Agencji Leków (EMA), Agencji Żywności i Leków (FDA), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) oraz bazę *Vigibase*.

### 4.4.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Takhzyro®

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

W tabeli poniżej podsumowano działania niepożądane obserwowane w badaniu HELP z udziałem 84 uczestników z HAE, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Takhzyro®. Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych w Tabeli 2. zdefiniowano, stosując następującą konwencję: 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

Tab. 94. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych pogrupowanych według klasyfikacji układów i narządów zgłaszanych w badaniach podczas stosowania lanadelumabu (ChPL Takhzyro®).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość*	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka grudkowo-plamista	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia**	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Często
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Często

\* nadwrażliwość obejmuje: świąd, dyskomfort i mrowienie języka; \*\* reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują: ból, rumień, zasinienie, dyskomfort, krwiak, krwotok, świąd, obrzęk, stwardnienie, parestezję, reakcję, uczucie ciepła, obrzęk i wysypkę.



Dane dotyczące bezpieczeństwa dostępne w rozszerzeniu badania HELP (HELP OLE) są zgodne z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa pochodzącymi z badania HELP (opisanymi w tabeli powyżej).

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Takhzyro® w dawce 300 mg/2 ml oceniano w podgrupie 23 uczestników w wieku od 12 do mniej niż 18 lat w badaniu HELP i w rozszerzeniu badania HELP. W badaniu SPRING bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Takhzyro® było także oceniane dla dawki 150 mg/1 ml u 21 uczestników w wieku od 2 do mniej niż 12 lat. Żaden z uczestników w wieku poniżej 3,5 lat nie otrzymywał lanadelumabu w badaniu. Nie zidentyfikowano żadnych nowych działań niepożądanych. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa i tolerancji u dzieci i młodzieży były zgodne z ogólnymi wynikami badania dla wszystkich uczestników.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności obejmują:

- identyfikowalność: w celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu,
- reakcje nadwrażliwości: obserwowano reakcje nadwrażliwości. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Takhzyro® i rozpocząć odpowiednie leczenie,
- ogólne: produkt leczniczy Takhzyro® nie jest przeznaczony do leczenia ostrych napadów HAE. W przypadku wystąpienia przełomowego napadu HAE należy rozpocząć zindywidualizowane leczenie za pomocą zatwierdzonego leku doraźnego. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania lanadelumabu u pacjentów z prawidłową aktywnością C1-INH, u których występują napady HAE,
- wpływ na wyniki badań krzepnięcia krwi: lanadelumab może wydłużać czas kaolinowo-kefalinowy (ang. *activated partial thromboplastin time*, APTT) ze względu na interakcję lanadelumabu z testem APTT. Odczynniki stosowane w teście laboratoryjnym APTT inicjują wewnętrzną koagulację poprzez aktywację kalikreiny osoczowej w układzie kontaktowym. Hamowanie kalikreiny osoczowej przez lanadelumab może wydłużyć APTT w tym teście. Żadna ze zwiększonych wartości APTT u pacjentów leczonych produktem leczniczym Takhzyro® nie była związana z wystąpieniem działań niepożądanych w postaci nieprawidłowych krwawień. Nie występowały różnice pomiędzy grupami leczenia pod względem międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *international normalised ratio*, INR),
- zawartość sodu: ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na ampułkostrzykawkę lub fiolkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

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

#### 4.4.2. Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*)

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków, w dokumencie podsumowującym Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. *European Public Assessment Report, EPAR*) dotyczącym leku Takhzyro® zamieszczono informacje o najczęściej występujących działaniach niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Takhzyro® (EPAR 2023).

Wykazano, że do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Takhzyro®, mogących wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów, należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym rumień (zaczerwienienie), zasinienie i ból.

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 304 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Takhzyro® (data odcięcia danych: 23.03.2024 rok). Do najczęstszych należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n=104, 34,21%), wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne (n=103, 33,88%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n=43, 14,14%), zaburzenia układu nerwowego (n=38, 12,5%) i zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n=34, 11,18%) (EudraVigilance 2024).

#### 4.4.3. Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*)

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

Wśród rzadziej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów przyjmujących Takhzyro® w dokumencie stanowiącym *Highlights of prescribing information* wyróżniono nadwrażliwość, wzrost aktywności transaminazy asparaginianowej oraz transaminazy alani-  
nowej. Ponadto, zwrócono uwagę, że w przypadku wystąpienia ciężkiej nadwrażliwości należy przerwać terapię lanadelumabem. Nie odnotowano jednak żadnych interakcji lekowych ani bezpośrednich przeciwwskazań do zastosowania ocenianego leczenia (FDA 2024).

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)* (stan na 31 grudnia 2023 roku) odnotowano łącznie 1 167 przypadków zdarzeń niepożądanych stosowania leku Takhzyro®, w tym 569 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 25 zgonów. Najwięcej zdarzeń niepożądanych zareportowano w 2023 roku (n=318, 27%), w 2019 roku (n=311, 26%) i w 2020 roku (n=177, 15%). Wśród najczęściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych raportowano: wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne (n=621; 53,2%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n=536, 45,9%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n=351, 30,1%) oraz zaburzenia układu nerwowego (n=225, 19,3%) (FAERS 2024).



Tab. 95. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu leczniczego Takhzyro® pogrupowane według daty zgłoszenia (FAERS 2024).

Rok	Liczba przypadków	Udział procentowy
2024	19	1,63%
2023	318	27,25%
2022	141	12,08%
2021	130	11,14%
2020	177	15,17%
2019	311	26,65%
2018	71	6,08%

Tab. 96. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych zgłaszanych podczas stosowania produktu leczniczego Takhzyro® pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów (FAERS 2024).

Klasyfikacja układów i narządów	Liczba przypadków	Udział procentowy
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	621	53,21%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	536	45,93%
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	351	30,01%
Zaburzenia układu nerwowego	225	19,28%
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	195	16,71%
Zaburzenia układu pokarmowego	177	15,17%
Badania laboratoryjne	158	13,54%

#### 4.4.4. Baza Vigibase

W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o zdarzeniach niepożądanych u 2 743 chorych stosujących lanadelumab. Najwięcej zgłoszeń zareportowano w 2021 roku (n=690, 25%), 2023 roku (n=527, 19%), 2022 roku (n=496, 18%) i 2019 roku (n=492, 18%). Wśród zdarzeń niepożądanych najczęściej stwierdzano: wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne (n = 207, 45,1%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 154, 33,6%) oraz zaburzenia układu nerwowego (n = 87, 19,0%) (Vigibase 2024).

Tab. 97. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania substancji leczniczej lanadelumab pogrupowane według daty zgłoszenia (Vigibase 2024).

Rok	Liczba przypadków	Udział procentowy
2024	146	5%
2023	527	19%
2022	496	18%
2021	690	25%
2020	363	13%
2019	492	18%
2018	10	0%
2017	9	0%

Rok	Liczba przypadków	Udział procentowy
2016	5	0%
2015	5	0%

Tab. 98. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania substancji leczniczej lanadelumab klasyfikacji układów i narządów (Vigibase 2024).

Klasyfikacja układów i narządów	Liczba przypadków	Udział procentowy
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	19	0%
Zaburzenia serca	97	1%
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	1 502	19%
Zaburzenia ucha i błędnika	31	0%
Zaburzenia układu endokrynnego	11	0%
Zaburzenia oczu	71	1%
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	349	4%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 210	15%
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	27	0%
Zaburzenia układu odpornościowego	133	2%
Infekcje i zakażenia	586	7%
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 022	13%
Badania laboratoryjne	415	5%
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	86	1%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	233	3%
Nowotwór łagodny, złośliwy i nieokreślony (w tym torbiele i polipy)	104	1%
Zaburzenia układu nerwowego	449	6%
Ciąża, poród i stany okołoporodowe	47	1%
Problemy z produktem	191	2%
Zaburzenia psychiczne	211	3%
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	53	1%
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	43	1%
Schorzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	240	3%
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	277	4%
Okoliczności społeczne	117	1%
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	234	3%
Zaburzenia naczyniowe	109	1%

#### 4.4.5. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)

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



## 5. Ograniczenia

Zidentyfikowano następujące ograniczenia przeprowadzonej analizy:

- zidentyfikowano tylko jedno badanie III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (HELP) oraz jedno badanie fazy Ib z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (DX-2930-02); należy jednak podkreślić, że oceniana jednostka należy do chorób rzadkich i dostępne dane kliniczne są ograniczone, jakkolwiek pochodzą z badań z randomizacją, których przeprowadzenie nie jest częste w przypadku leków siero-cych;
- do badania HELP włączano chorych ze stwierdzonym przynajmniej 1 atakiem HAE, potwierdzonym przez badacza w ciągu 4 tygodni okresu wprowadzającego. Włączając chorych do badania HELP nie uwzględniano w kryteriach ciężkości i lokalizacji ataków HAE. Brak jest możliwości precyzyjnego oszacowania odsetka chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego w zakresie występowania ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego w przeszłości, w tym minimum 12. ataków (jama brzuszna, krtań, gardło) w ciągu poprzedzających 6. miesięcy udokumentowanych zużyciem leku ratunkowego (dodatkowo uwzględniając polskie kryteria refundacyjne dla tych leków). Można jednak przyjąć, że większość chorych spełniała kryteria włączenia do programu w kontekście tego kryterium, ponadto skuteczność lanadelumabu spójnie potwierdzono w różnych wyróżnionych grupach pacjentów, w tym pod względem liczby ataków w przeszłości;
- stosunkowo niska liczebność grup w badaniu HELP spowodowała różnice w zakresie niektórych charakterystyk wyjściowych chorych. Jak wspomniano jednak, HAE zaliczana jest do chorób rzadkich, co stanowi poważne ograniczenie możliwości rekrutacji chorych do badania;
- badanie HELP charakteryzowało się stosunkowo krótkim okresem obserwacji (26 tygodni), co utrudnia długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii lanadelumabem. Należy jednak pamiętać, że większość chorych wzięła udział w fazie wydłużonej, bez zaślepienia (HELP OLE). Od czasu początkowego opisu projektu badania wprowadzono zmianę w protokole, która wiązała się z wydłużeniem okresu leczenia z 324. dni do 924. dni (132 tygodnie kalendarzowe lub 33 miesiące). Okres leczenia był zakończony wizytą kontrolną pod koniec 4-tygodniowego okresu obserwacji (w 952. dniu/136 tygodniu) lub w ciągu 4 tygodni od ostatniego leczenia w przypadku pacjentów, którzy przedwcześnie przerwali badanie.
- w badaniu HELP drugorzędowe punkty końcowe oraz punkty końcowe o charakterze eksploracyjnym częściowo wykorzystywały te same dane, które były oceniane w ramach punktu pierwszorzędowego;
- w badaniu HELP nie oceniano śmiertelności/przeżywalności chorych, jednak ocena tego punktu końcowego w przypadku chorób rzadkich, do których zaliczane jest HAE jest utrudniona.

## 6. Wiarygodność zewnętrzna

Zarówno do programu lekowego B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)”, jak i do badania o akronimie HELP włączano chorych z rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II, w wieku przynajmniej 12 lat - w tych kwestiach populacja oceniana w badaniu HELP w pełni odpowiada kryteriom kwalifikacji do programu lekowego.

W badaniu HELP wymagano, by diagnoza HAE była udokumentowana wywiadem oraz wynikami badań laboratoryjnych: czynnościowe stężenie C1-INH powinno wynosić <40% normy. Pacjenci ze stężeniem 40-50% normy mogli być włączeni pod warunkiem jednoczesnego potwierdzenia stężenia C4 poniżej normy oraz spełnieniem przynajmniej jednego z wymienionych warunków:

- wiek w momencie wystąpienia pierwszego ataku HAE  $\leq 30$  lat,
- dodatni wywiad rodzinny odpowiadający występowaniu HAE typu I lub II,
- stężenie C1q w granicach normy.

W trakcie kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego wymagana jest dostępność wyników oznaczeń stężenia inhibitora C1 esterazy we krwi lub aktywności inhibitora C1 esterazy we krwi u pacjentów z prawidłowym stężeniem oraz stężenia składowej C4 dopełniacza, a także pomiar stężenia składowej C1q dopełniacza u pacjentów z ujemnym wywiadem rodzinnym i pierwszym atakiem po 40. roku życia - wszystkie pomiary należy wykonać co najmniej dwukrotnie w odstępach minimum 4. tygodni. Ponadto, pacjenci przystępujący do programu muszą wykonać badania, mające na celu ocenę ogólnego stanu zdrowia: morfologię krwi, badanie ogólne moczu, czas kaolinowo-kefalinowy, oznaczenie INR (dotyczące oceny krzepliwości krwi), próby wątrobowe (AST i ALT oraz bilirubina całkowita), a także próbę ciążową (u kobiet w wieku rozrodczym). Dodatkowo należy podkreślić, iż powyższe badania są zgodne z algorytmem diagnostycznym proponowanym w polskich wytycznych praktyki klinicznej (Porębski 2018), a wyniki otrzymane w trakcie procesu kwalifikacji powinny być interpretowane zgodnie z zapisami tego dokumentu.

Do proponowanego programu lekowego kwalifikowani są chorzy najbardziej potrzebujący tj. pacjenci, u których udokumentowano wystąpienie ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego - minimum 2 ciężkie ataki w ciągu poprzedzających 6. miesięcy, czyli średnio minimum 1 atak na 12. tygodni, udokumentowanych zużyciem leku ratunkowego. Kryteria kwalifikacji do badania HELP wymagały przynajmniej 1. ataku HAE, potwierdzonego przez badacza w ciągu 4. tygodni okresu wprowadzającego. Do badania włączono pacjentów, u których w okresie 12. miesięcy przed skrinowaniem mediana liczby raportowanych ataków choroby wyniosła 20 do 30 (w zależności od grupy, zakres: 8 do 59), a w wywiadzie ataki obejmujące krtań wystąpiły u ponad połowy pacjentów (u 58,6%-74,1% chorych w zależności od grupy). Średnia liczba ataków HAE w okresie wprowadzającym wyniosła 2,91, przy czym 2 lub więcej ataków wystąpiło u ponad 70% pacjentów. Względem tego kryterium odnotowano więc niepełną zgodność z programem lekowym. Badanie HELP obejmuje również pacjentów z mniejszą wyjściowo liczbą ataków zagrażających życiu (obejmujących krtań, gardło lub jamę brzuszną), wymagających podania leku ratunkowego.



Tab. 99. Liczba pacjentów z  $\geq 2$  atakami HAE/miesiąc podczas okresu wprowadzającego badania HELP.

Oceniany parametr	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie, N=27	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie, N=29	Placebo, N=41	Ogólna populacja*
n/N (%)	20/27 (74,1%)	20/29 (69,0%)	29/41 (70,7%)	69 (71,1%)

LANA - lanadelumab; \* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Co istotne, do zidentyfikowanej fazy rozszerzonej badania HELP - HELP OLE kwalifikowano pacjentów z udokumentowanym rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego z potwierdzonym  $\geq 1$  atakiem w ciągu 12. tygodni. Należy zwrócić uwagę, że w badaniu uczestniczyli pacjenci z grupy *rollover*, którzy ukończyli badanie HELP oraz pacjenci *non-rollover*, którzy nie uczestniczyli w badaniu HELP. Średni wyjściowy współczynnik ataków w populacji ogólnej wynosił 3,1 ataku/4 tygodnie, dając średni wyjściowy wynik na poziomie 3,52 ataków/4 tygodnie i 2,55 ataków/4 tygodnie odpowiednio w populacji *rollover* i *non-rollover*. Populacja *non-rollover* była znacznie mniej obciążona chorobą, mniej niż 1 atak miało 25% pacjentów. W tym badaniu również nie określono stopnia ciężkości ataków więc można przyjąć, że ogólna populacja pacjentów miała również ataki łagodniejsze, a nie tylko ciężkie.

Tab. 100. Charakterystyka wyjściowa pacjentów zakwalifikowanych do badania HELP OLE pod względem wyjściowego współczynnika ataków, wyjściowej grupy współczynnika ataków i miejsca głównego ataku (Banerji 2022).

Oceniany parametr	Grupa pacjentów, którzy ukończyli badanie HELP (ang. <i>rollover</i> ), N=109	Grupa pacjentów, którzy nie uczestniczyli w badaniu HELP (ang. <i>non-rollover</i> ), N=103	Populacja całkowita, N=212
<b>Wyjściowy współczynnik ataków (ataki/4 tygodnie)</b>			
Średnia (SD)	3,52 (2,48)	2,55 (2,75)	3,05 (2,66)
Mediana (zakres)	3,00 (1,0-14,0)	1,84 (0,0-15,4)	2,00 (0,0-15,4)
<b>Wyjściowa grupa współczynnika ataków (ataki/4 tygodnie), n (%)</b>			
<1	0 (0%)	25 (24,3%)	25 (11,8%)
Od 1 do <2	35 (32,1%)	39 (37,9%)	74 (34,9%)
Od 2 do <3	19 (17,4%)	11 (10,7%)	30 (14,2%)
$\geq 3$	55 (50,5%)	28 (27,2%)	83 (39,2%)
<b>Miejsce głównego ataku, n (%) 3</b>			
Brzuch	89 (81,7%)	92 (89,3%)	181 (85,4%)
Obwodowo	85 (78,0%)	87 (84,5%)	172 (81,1%)
Krtań	21 (19,3%)	23 (22,3%)	44 (20,8%)

Należy jednak zauważyć, że w okresie wprowadzającym (ang. *run-in*) do badania HELP wśród chorych odnotowano średnio 2,91 ataku dowolnej kategorii (średnio 2,89 ataku na pacjentów przydzielonych następnie do grupy przyjmującej lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie, 2,66 ataku na pacjentów przydzielonych następnie do grupy przyjmującej lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie i 3,10 ataku na pacjentów przydzielonych do grupy placebo.

Tab. 101. Liczba pacjentów z atakami HAE podczas okresu wprowadzającego badania HELP (Paes 2021).

Oceniany parametr	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie, N=27	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie, N=29	Placebo, N=41	Ogólna populacja*
<b>Ataki ogółem</b>				
n/N (%)	27/27 (100%)	29/29 (100%)	41/41 (100%)	97/97 (100%)
Liczba ataków	78	77	127	282
Średnia liczba ataków na pacjenta, n*	2,89	2,66	3,10	2,91

LANA - lanadelumab; \* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ponadto należy zaznaczyć, że u blisko 90% wszystkich chorych wystąpiła konieczność zastosowania leczenia ratunkowego, a wśród nich wystąpiło średnio 2,84 takich ataków na pacjenta w 4-tygodniowym okresie wstępnym. Biorąc pod uwagę liczbę wszystkich odnotowanych ataków, 87,6% (247/282) ataków wymagało zastosowania leczenia ratunkowego. Należy zaznaczyć, że zastosowanie leczenia ratunkowego nie było objęte tak ścisłymi kryteriami jak w polskich warunkach, gdzie jest ograniczone do ataków zagrażających życiu (mogło dotyczyć także masywnych obrzęków obwodowych).

Tab. 102. Leczenie ratunkowe stosowanie w czasie leczenia ataków HAE podczas okresu wprowadzającego badania HELP (Paes 2021).

Oceniany parametr	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie, N=27	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie, N=29	Placebo, N=41	Ogólna populacja*
n/N (%)	23/27 (85,2%)	27/29 (93,1%)	37/41 (90,2%)	87 (89,7%)
Liczba ataków, n	67	69	111	247
Średnia liczba ataków na pacjenta, n*	2,91	2,56	3,00	2,84

LANA - lanadelumab; \* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wnioskowana populacja jest węższa niż populacja w badaniu rejestracyjnym HELP. Jednak należy wziąć pod uwagę, że **podczas kwalifikacji pacjentów, zarówno do badania HELP, jak i do fazy rozszerzonej HELP OLE, nie uwzględniano stopnia ciężkości i lokalizacji ataków HAE.**

Należy ponadto zauważyć, że dziedziczny obrzęk naczynioruchowy zaliczany jest do chorób rzadkich, a więc niemożliwym do zaimplementowania jest wyodrębnienie populacji ściśle odpowiadającej restrykcyjnym kryteriom włączenia do programu lekowego. Na podstawie opublikowanych danych dla badania HELP nie jest możliwe określenie dokładnie odsetka chorych spełniającego kryterium włączenia do programu lekowego, brak jest również dostępnych analiz w takiej podgrupie. Biorąc jednak pod uwagę przedstawione powyżej dane dla okresu wprowadzającego i określone na ich podstawie charakterystyki chorych należy przyjąć, że u większości chorych spełnione zostały kryteria włączenia do wnioskowanego programu.

Zarówno z programu lekowego, jak i badania HELP wykluczano kobiety w ciąży lub karmiące piersią. We wnioskowanym programie lekowym zaznaczono jednak, że w przypadku wystą-



pienia ciąży u leczonej pacjentki, lekarz prowadzący w porozumieniu z Zespołem Koordynacyjnym ds. Chorób Ultraradkowych może podjąć decyzję o dalszym leczeniu, jeżeli przerwanie leczenia niostoby ze sobą wyższe ryzyko działań niekorzystnych niż kontynuowanie terapii. Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą stanowi czynnik wykluczający ze stosowania lanadelumabu w ramach programu lekowego. W badaniu HELP nie sprecyzowano takiego kryterium wykluczenia, jednak podano, że z badania wykluczano osoby ze schorzeniami, które w opinii badaczy lub sponsora badania wskazywałyby na narażenie bezpieczeństwa chorego, a niewątpliwie nadwrażliwość na substancję czynną danego leku stanowi czynnik zagrażający bezpieczeństwu chorego, można więc przyznać zgodność również w tym punkcie. Wystąpienie objawów nadwrażliwości/ciężkiej reakcji nadwrażliwości na lanadelumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą stanowiło kryterium konieczne do przerwania leczenia lanadelumabem.

We wnioskowanym programie lekowym zaznaczono także, że w przypadku braku odpowiedzi na leczenie, rozumianej przez brak zmniejszenia średniej miesięcznej liczby zagrażających życiu ataków o co najmniej 50% w stosunku do średniej częstości ataków w półrocznym okresie poprzedzającym leczenie, pacjent nie kwalifikuje się do dalszej terapii. W badaniu HELP nie ustalono takiego kryterium, co wydaje się oczywiste z uwagi na charakter próby klinicznej - pacjenci zakwalifikowani do badania zostali poddani leczeniu zaplanowanemu na 6 miesięcy (26 tygodni) i w tym okresie oceniano skuteczność i bezpieczeństwo. Ogółem, kryterium to wydaje się być specyficzne i zasadne dla programu lekowego, jednak nie znalazłoby uzasadnienia w badaniu klinicznym, dlatego nie powinno świadczyć o różnicach w populacji chorych uwzględnionych w badaniu i kwalifikowanych do programu lekowego.

## 7. Dyskusja

### 7.1. Dostępne dane i zastosowane metody

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją oraz badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria. Jakość randomizowanych badań klinicznych włączonych do przeglądu oceniano przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*. Jakość badania jednoramiennego oceniono w skali NICE a jakość odnalezionych przeglądów systematycznych oceniono za pomocą skali AMSTAR.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych (HTA) AOTMiT z 2016 r. oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 30 października 2023 roku. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

Biorąc pod uwagę, że dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest zaliczany do chorób rzadkich, w przypadku których dane kliniczne są mocno ograniczone, to aby dodatkowo ich nie ograniczać, w ramach przeglądu systematycznego włączano badania oceniające populację ogólnie zdefiniowaną, jako pacjentów z częstym występowaniem ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego w przeszłości. Zastosowane kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego stanowią zawężenie wskazania rejestracyjnego i ukierunkowane są na zapewnienie dostępu do terapii pacjentom najbardziej potrzebującym, o dalece niezaspokojonych potrzebach klinicznych, tj. osobom z częstym występowaniem ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego w przeszłości, w tym częstym występowaniem ataków zagrażających życiu (obejmujących krtań, gardło lub jamę ustną), wymagających podania leku ratunkowego. Zapis o udokumentowaniu zastosowania leczenia ratunkowego obiektywizuje kryteria włączenia. Należy także podkreślić, że w rejestracyjnym badaniu klinicznym dla lanadelumabu co najmniej połowa populacji spełniała założone kryteria programu lekowego, a obserwowana skuteczność kliniczna była spójna we wszystkich podgrupach pacjentów, w tym wyróżnionych ze względu na liczbę wcześniej obserwowanych ataków, jak również inne kryteria.

#### 7.1.1. Opracowania wtórne

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu w populacji chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*, HAE) zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 4 przeglądy systematyczne, spełniające kryteria kwalifikacji:



- Hwang 2019 - ocena farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lanadelumabu wśród pacjentów z rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego,
- Nicola 2019 - porównanie produktów leczniczych (w tym lanadelumabu), zatwierdzonych oraz testowanych w leczeniu HAE,
- Syed 2019 - charakterystyka oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu wśród pacjentów z HAE,
- Beard 2022 - ocena korzyści i negatywnych skutków związanych z interwencjami stosowanymi w celu długoterminowego zapobiegania napadom HAE u osób z HAE typu I, typu II lub typu III.

W ramach przeglądu Hwang 2019 zidentyfikowano ogółem 3 opublikowane badania: badanie fazy Ia, nieuwzględniane w niniejszej analizie, prowadzone wśród zdrowych ochotników oraz badanie fazy Ib - DX-2930-02 i badanie o akronimie HELP. Autorzy przeglądu zidentyfikowali również otwartą fazę rozszerzoną badania HELP. W przypadku publikacji Nicola 2019 zawarto skrócony opis i krótką ocenę efektywności leków stosowanych aktualnie wśród pacjentów z HAE, w tym również lanadelumabu. Nie przedstawiono szczegółowych wyników, ale wspomniano o badaniu HELP jako próbie III fazy oceniającej lanadelumab, w którym wykazano istotną skuteczność lanadelumabu względem placebo. W przeglądzie Syed 2019 skupiono się na analizie odnalezionego badania HELP oraz otwartej fazy rozszerzonej tego badania - HELP OLE. Wspomniano również o zidentyfikowanym badaniu fazy Ia oraz fazy Ib - tych samych próbach, które zostały uwzględnione przez autorów publikacji Hwang 2019. Natomiast przegląd Beard 2022 oceniał korzyści i negatywne skutki związane z interwencjami stosowanymi w celu długoterminowego zapobiegania napadom HAE u osób z HAE typu I, typu II lub typu III, w tym ze stosowaniem lanadelumabu, uwzględniając łącznie 15 badań randomizowanych.

## 7.1.2. Badania pierwotne

Natomiast w wyniku systematycznego wyszukiwania badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu w populacji chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*, HAE) zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 7 publikacji:

- Badanie o akronimie HELP:
  - Banerji 2018 - publikacja główna do badania HELP (NCT02586805), zawierająca protokół, wyniki skuteczności i bezpieczeństwa oraz oceny jakości życia,
  - Riedl 2020 - publikacja pełnotekstowa do badania HELP, prezentująca ocenę czasu do wystąpienia efektu i długoterminowej skuteczności lanadelumabu na podstawie wyników eksploracyjnych,
  - Lumry 2021 - publikacja pełnotekstowa do badania HELP, prezentująca wyniki dotyczące oceny jakości życia związanej ze zdrowiem,
  - Johnston 2021 - publikacja pełnotekstowa do badania HELP, prezentująca wyniki analizy podgrup ze względu na wiek, masę ciała, rodzaj HAE i historię ataku krtani,
- Badanie o akronimie HELP OLE:

- Riedl 2017 - publikacja zawierająca protokół badania HELP OLE (NCT02741596) oraz wstępne wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa,
- Lumry 2023 - publikacja pełnotekstowa do badania HELP OLE, zawierająca ocenę wpływu długotrwałego leczenia lanadelumabem na jakość życia pacjentów,
- Badanie DX-2930-02:
  - Banerji 2017 – publikacja główna do badania DX-2930-02, zawierająca protokół, wyniki skuteczności i bezpieczeństwa.

Dodatkowo włączono abstrakty doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe lub uaktualnione wyniki do badań HELP oraz HELP OLE: Banerji 2018a, Banerji 2019, Banerji 2020, Banerji 2020a, Banerji 2021, Busse 2019, Busse 2020, Bernstein 2018, Cicardi 2019, Craig 2022, Jacobs 2019, Jain 2019, Johnston 2018, Johnston 2018a, Lumry 2018, Lumry 2019, Maurer 2018, Maurer 2018a, Maurer 2019, Maurer 2021, Paes 2021, Riedl 2019, Riedl 2020, Riedl 2020a, Riedl 2021, Staubach 2019, Tachdjian 2018, Zanichelli 2018. Dla danych z badań HELP i DX-2930-02 nie przeprowadzono metaanalizy wyników z tych prób z uwagi na znaczne różnice w liczebności grup, kryteriach włączenia do badania oraz sposobie oceny ataków HAE.

Do analizy włączono także 9 badań obserwacyjnych lanadelumabu w profilaktyce napadów HAE, przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w tym:

- prospektywne badanie obserwacyjne CHOPIN - dotyczące pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.122 w Polsce, opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego (Kucharczyk 2024);
- 2 badania opublikowane w czasopismach recenzowanych przeprowadzonych na terenie Niemiec (Buttgereit 2021) i Rosji (Latysheva 2023);
- 6 badań opublikowanych w 7 abstraktach konferencyjnych: 4 badania przeprowadzone na terenie Europy, w krajach innych niż Polska (Bouillet 2020, Dorr 2021, Martinez-Saguer 2020a, Tachdjian 2024) oraz 2 badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie (w tym badanie EMPOWER: Bernstein 2024, Busse 2022, Tachdjian 2024 oraz badanie Soteres 2023).

Zidentyfikowano wiarygodne, pełnotekstowe, międzynarodowe, wielośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem *Hereditary Angioedema Long-term Prophylaxis - HELP* (NCT02586805) porównujące efektywność kliniczną lanadelumabu względem placebo w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) typu I lub II.

Po etapie skryningu u chorych uczestniczyli w 4-tygodniowym okresie wprowadzającym (ang. *run-in*), w czasie którego określano wyjściową częstość ataków choroby. Następnie w wyniku randomizacji chorych przydzielano do grup otrzymujących lanadelumab lub placebo w stosunku 2:1. Pacjenci przydzieleni do ramienia leczenia aktywnego byli rozdzielani w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących lanadelumab w dawce 150 mg co 4 tygodnie, 300 mg co 4 tygodnie lub 300 mg co 2 tygodnie. W niniejszej analizie uwzględniono wyniki wyłącznie dla grup chorych otrzymujących lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie lub w dawce 300 mg co 4 tygodnie, ponieważ jest to dawkowanie zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Okres leczenia aktywnego po randomizacji trwał 26 tygodni.



Włączona do analizy próba charakteryzowała się w wysoką jakością zgodnie z narzędziem *Cochrane Collaboration*, a większość włączonej populacji spełniała kryteria programu lekowego odnośnie liczby i ciężkości ataków.

Odnaleziono także informację o prowadzonej fazie wydłużonej badania HELP, w której chorzy otrzymywali leczenie bez zaślepienia - badanie HELP OLE (NCT02741596). W ramach badania oceniano długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność stosowania lanadelumabu w dawce 300 mg podawanego co 2 tygodnie. Zakładano włączenie do próby 212 chorych. Okres obserwacji obejmował 364 dni leczenia oraz dodatkowe 4 tygodnie oceny bezpieczeństwa. Najbardziej aktualne wyniki dotyczyły analizy interim przeprowadzonej w okresie od 26 maja 2016 r. do 31 października 2019 r.

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

## 7.2. Wyniki końcowe z przeglądu badań wtórnych

Poniżej przedstawiono wyniki porównania lanadelumabu z placebo, na podstawie wyników przeglądów systematycznych włączonych do niniejszej analizy. Wszystkie wyniki w obrębie danego punktu końcowego analizowano jakościowo, nie przeprowadzono metaanalizy w żadnym z zidentyfikowanych przeglądów systematycznych.

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

## 7.3. Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

### 7.3.1. Badanie o akronimie HELP

Poniżej przedstawiono wyniki dla najdłuższego z okresów obserwacji (od 0 do 182 dnia leczenia) w badaniu o akronimie HELP (NCT02586805). W trakcie okresu obserwacji odnotowano:

- istotne zmniejszenie liczby ataków HAE na miesiąc - dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: MD = -1,71 (95% CI: -2,09; -1,33),  $p < 0,001$  (RR=0,13 [95% CI: 0,07; 0,24],  $p < 0,001$ ); dla porównania dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: MD = -1,44 (95% CI: -1,84; -1,04),  $p < 0,001$  (RR=0,27 [95% CI: 0,18; 0,41],  $p < 0,001$ ). Wyniki te potwierdzają analizy w podgrupach wyróżnionych z uwagi na: stosowanie rutynowego leczenia zapobiegawczego przed włączeniem do badania oraz liczbę ataków HAE odnotowaną w okresie wprowadzającym (ang. *run-in*),
- istotne zmniejszenie liczby ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego - dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: MD = -1,43 (95% CI: -1,78; -1,07),  $p < 0,001$  (RR=0,13 [95% CI: 0,07; 0,25],  $p < 0,001$ ); dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: MD = -1,21 (95% CI: -1,58; -0,85),  $p < 0,001$  (RR = 0,26 [95% CI: 0,16; 0,41],  $p < 0,001$ ),
- istotne zmniejszenie liczby ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego - dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: MD = -1,01 (95% CI: -1,32; -0,71),  $p < 0,001$  (RR=0,17 [95% CI: 0,08; 0,33],  $p < 0,001$ ); dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: MD = -0,89 (95% CI: -1,20; -0,58),  $p < 0,001$  (RR=0,27 [95% CI: 0,16; 0,46],  $p < 0,001$ ),
- istotne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako zmniejszenie częstości ataków HAE w stosunku do wartości obserwowanej w trakcie okresu wprowadzającego (ang. *run-in*), odpowiednio o:
  - $\geq 50\%$  - dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: RB=3,06 (95% CI: 1,96; 4,76), NNT=2 (95% CI: 2; 2),  $p < 0,0001$ ; dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: RB=3,06 (95% CI: 1,97; 4,76), NNT=2 (95% CI: 2; 2),  $p < 0,0001$ ,
  - $\geq 70\%$  - dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: RB=9,11 (95% CI: 3,56; 23,33), NNT=2 (95% CI: 2; 2),  $p < 0,0001$ ; dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: RB=7,78 (95% CI: 3,00; 20,17), NNT=2 (95% CI: 2; 3),  $p < 0,0001$ ,
  - $\geq 90\%$  - dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: RB=13,67 (95% CI: 3,45; 54,20), NNT=2 (95% CI: 2; 3),  $p < 0,0002$ ; dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: RB=11,31 (95% CI: 2,81; 45,45), NNT=2 (95% CI: 2; 4),  $p < 0,0006$ ,



- **istotne zwiększenie odsetka pacjentów bez ataków HAE w ocenianym okresie** - dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: RB=18,22 (95% CI: 2,51; 132,15), NNT=3 (95% CI: 2; 5),  $p<0,0041$ ; dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: RB=12,72 (95% CI: 1,70; 95,01), NNT=4 (95% CI: 3; 10),  $p=0,0132$ ,
- **istotne zwiększenie liczby dni bez ataków HAE** - dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: średnio 27,3 (SD: 1,3) dni/miesiąc bez ataku HAE vs 22,6 (SD: 4,4) dni/miesiąc, MD=4,7 (95% CI: 3,2; 6,2),  $p<0,001$ ; dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: 26,9 (SD: 1,3) dni/miesiąc vs 22,6 (SD: 4,4) dni/miesiąc, MD=4,3 (95% CI: 2,8; 5,8),  $p<0,001$ ,
- **istotne zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia ataków HAE o charakterze:**
  - **obrzęku jamy brzusznej** - dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: 33,3% vs 85,4%, RR=0,39 (95% CI: 0,23; 0,68), NNT=2 (95% CI: 2; 4),  $p<0,0008$ ; dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: 58,6% vs 85,4%, RR=0,69 (95% CI: 0,49; 0,96), NNT=4 (95% CI: 3; 18),  $p=0,0260$ ,
  - **obrzęku obwodowego** - dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: 33,3% vs 90,2%, RR=0,37 (95% CI: 0,21; 0,64), NNT=2 (95% CI: 2; 3),  $p<0,0003$ ; dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: 41,4% vs 90,2%, RR=0,46 (95% CI: 0,29; 0,72), NNT=3 (95% CI: 2; 4),  $p=0,0006$ ,
  - ataki HAE o charakterze obrzęku krtani odnotowywano rzadziej w grupach leczonych lanadelumabem jednak różnice względem placebo nie były istotne statystycznie, odpowiednio dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: 11,1% vs 19,5%, RR=0,57 (95% CI: 0,17; 1,96),  $p=0,3714$  i dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: 3,4% vs 19,5%, RR=0,18 (0,02; 1,34),  $p=0,0932$ ,
- **istotne zmniejszenie liczby ataków HAE zagrażających życiu (ang. *high-morbidity*) (ciężkie, obrzęk krtani, istotne hemodynamicznie, wymagające hospitalizacji)** - dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: MD = -0,19 (95% CI: -0,30; -0,07),  $p=0,001$  (RR=0,15 [95% CI: 0,04; 0,65],  $p=0,01$ ); dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: MD = -0,19 (95% CI: -0,30; -0,08),  $p<0,001$  (RR=0,14 [95% CI: 0,03; 0,58],  $p=0,007$ ),
- **istotne zmniejszenie odsetka chorych wymagających zastosowania jakiegokolwiek rodzaju leczenia ratunkowego w czasie ataku HAE** - dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: RR=0,46 (95% CI: 0,30; 0,70), NNT=2 (95% CI: 2; 3),  $p<0,0003$ ; dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: RR=0,57 (95% CI: 0,41; 0,79), NNT=3 (95% CI: 2; 5),  $p<0,0008$ ,
- **istotne zmniejszenie odsetka chorych wymagających zastosowania jakiegokolwiek leczenia wspomagającego w czasie ataku HAE** - dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: RR=0,12 (95% CI: 0,02; 0,84), NNT=4 (95% CI: 3; 9),  $p=0,0331$ ; dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: RR=0,22 (95% CI: 0,05; 0,89), NNT=5 (95% CI: 3; 13),  $p=0,0340$ ,

- **skrócenie średniego czasu trwania ataku HAE** - dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: 26,6 (SD: 22,73) godzin vs 33,5 (SD: 23,41) godzin, MD=6,9 (95% CI: -21,2; 7,4), p=0,330 (różnice nieistotne statystycznie); dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: 26,0 (SD: 21,10) godzin vs 33,5 (SD: 23,41) godzin, MD = -7,4 (95% CI: -19,5; 4,7), p=0,222 (różnice nieistotne statystycznie),
- istotną **poprawę jakości życia** ocenianą poprzez zmianę całkowitego wyniku kwestionariusza *Angioedema Quality of Life* (AE-QoL) - dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo MD = -16,57 (95% CI: -28,53; -4,62), p=0,003; dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: MD = -12,66 (95% CI: -24,51; -0,80), p=0,03,
- istotne **zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania istotnej klinicznej poprawy jakości życia** tj. poprawy jakości życia rozumianej jako zmniejszenie punktacji o 6 lub więcej w ogólnym wyniku kwestionariusza AE-QoL - dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo: OR=7,20 (95% CI: 2,22; 23,37), p=0,001, NNT=3 (95% CI: 2; 5); dla porównania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo: OR=2,91 (95% CI: 1,05; 8,10), p=0,04, NNT=4 (95% CI: 3; 44).

Tab. 103. Podsumowanie skuteczności leczenia lanadelumabem w dawce 300 mg co 2 tygodnie i w dawce 300 mg co 4 tygodnie w porównaniu do placebo w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

Punkt końcowy	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo			LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo		
	MD [95% CI], wartość p	RR/OR [95% CI], wartość p	RB [95% CI], wartość p	MD [95% CI], wartość p	RR/OR [95% CI], wartość p	RB [95% CI], wartość p
Liczba ataków HAE na miesiąc	-1,71 [-2,09; -1,33] p<0,001	0,13 [0,07; 0,24] p<0,001		-1,44 [-1,84; -1,04] p<0,001	0,27 [0,18; 0,41] p<0,001	
Liczba ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego	-1,43 [-1,78; -1,07] p<0,001	0,13 [0,07; 0,25] p<0,001		-1,21 [-1,58; -0,85] p<0,001	0,26 [0,16; 0,41] p<0,001	
Liczba ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	-1,01 [-1,32; -0,71] p<0,001	0,17 [0,08; 0,33] p<0,001		-0,89 [-1,20; -0,58] p<0,001	0,27 [0,16; 0,46] p<0,001	
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie ≥50%	-	-	3,06 [1,96; 4,76] NNT=2 [2; 2] p<0,0001	-	-	3,06 [1,97; 4,76] NNT=2 [2; 2] p<0,0001
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie ≥70%	-	-	9,11 [3,56; 23,33] NNT=2 [2; 2] p<0,0001	-	-	7,78 [3,00; 20,17] NNT=2 [2; 3] p<0,0001
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie ≥90%	-	-	13,67 [3,45; 54,20] NNT=2 [2; 3] p<0,0002	-	-	11,31 [2,81; 45,45] NNT=2 [2; 4] p<0,0006
Odsetek pacjentów bez ataków HAE	-	-	18,22 [2,51; 32,15] NNT=3 [2; 5] p<0,0041	-	-	12,72 [1,70; 95,01] NNT=4 [3; 10] p=0,0132



Liczba dni bez ataków HAE	4,7 [3,2; 6,2] p<0,001	-	-	4,3 [2,8; 5,8] p<0,001	-	-
Prawdopodobieństwo wystąpienia ataków HAE o charakterze obrzęku jamy brzusznej	-	0,39 [0,23; 0,68] NNT=2 [2; 4] p<0,0008	-	-	0,69 [0,49; 0,96] NNT=4 [3; 18] p=0,0260	-
Prawdopodobieństwo wystąpienia ataków HAE o charakterze obrzęku obwodowego	-	0,37 [0,21; 0,64] NNT=2 [2; 3] p<0,0003	-	-	0,46 [0,29; 0,72] NNT=3 [2; 4] p=0,0006	-
Prawdopodobieństwo wystąpienia ataków HAE o charakterze obrzęku krtani	-	0,57 [0,17; 1,96] p=0,3714	-	-	0,18 [0,02; 1,34] p=0,0932	-
Liczba ataków HAE zagrażających życiu (ang. <i>high-morbidity</i> )	-0,19 [-0,30; -0,07] p=0,001	0,15 [0,04; 0,65] p=0,01	-	-0,19 [-0,30; -0,08] p<0,001	0,14 [0,03; 0,58] p=0,007	-
Odsetek pacjentów wymagających zastosowania leczenia ratunkowego w czasie ataku HAE	-	0,46 [0,30; 0,70] NNT=2 [2; 3] p<0,0003	-	-	0,57 [0,41; 0,79] NNT=3 [2; 5] p<0,0008	-
Odsetek pacjentów wymagających zastosowania leczenia wspomagającego w czasie ataku HAE	-	0,12 [0,02; 0,84] NNT=4 [3; 9] p=0,0331	-	-	0,22 [0,05; 0,89] NNT=5 [3; 13] p=0,0340	-
Średni czas trwania ataku HAE	6,9 [-21,2; 7,4] p=0,330	-	-	-7,4 [-19,5; 4,7] p=0,222	-	-
Poprawa jakości życia	-16,57 [-28,53; -4,62] p=0,003	-	-	-12,66 [-24,51; -0,80] p=0,03	-	-
Prawdopodobieństwo uzyskania istotnej klinicznie poprawy jakości życia	-	OR=7,20 [2,22; 23,37] NNT=3 [2; 5] p=0,001	-	-	OR=2,91 [1,05; 8,10] NNT=4 [3; 44] p=0,04	-

HAE - obrzęk naczynioruchowy (ang. *herediatry angioedema*).

W porównaniu do placebo lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie charakteryzował się:

- istotnie **większym ryzykiem występowania jakichkolwiek TEAEs**: RR=1,27 (95% CI: 1,05; 1,54), NNH=5 (95% CI: 3; 18), p=0,0121 oraz **TEAEs związanych z leczeniem**: RR=2,06 (95% CI: 1,26; 3,37), NNH=3 (95% CI: 2; 8), p=0,0039; istotnie zwiększona częstość występowania TEAEs i TEAEs związanych z leczeniem wynikała z różnic w częstości raportowanego bólu w miejscu podania,
- brakiem istotnych różnic pod względem częstości występowania ciężkich TEAEs oraz takich, które prowadziły do przerwania leczenia,
- brakiem istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych TEAEs,

- istotnie **większym ryzykiem występowania bólu w miejscu iniekcji** związanego z leczeniem, RR=1,93 (95% CI: 1,04; 3,60), NNH=4 (95% CI: 3; 56), p=0,0381,
- brakiem istotnych różnic we wszystkich analizowanych w ramach oceny immunogenności punktach końcowych.

W porównaniu do placebo lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie zaobserwowano:

- brak istotnych różnic w częstości występowania jakichkolwiek TEAEs, TEAEs związanych z leczeniem, a także ciężkich i takich, które prowadziły do przerwania leczenia,
- brak znamienych różnic w częstości występowania poszczególnych TEAEs oraz poszczególnych TEAEs związanych z leczeniem,
- brak istotnych różnic we wszystkich analizowanych w ramach oceny immunogenności punktach końcowych.

### 7.3.2. Badanie o akronimie HELP OLE

Poniżej przedstawiono najbardziej aktualne wyniki dotyczące analizy interim przeprowadzonej w okresie od 26 maja 2016 r. do 31 sierpnia 2018 r. w badaniu o akronimie HELP OLE (NCT02741596).

Po podaniu pierwszej dawki lanadelumabu (etap regularnego dawkowania w przypadku pacjentów *rollover*) atak nie wystąpił przez okres  $\geq 6$  i  $\geq 12$  miesięcy u odpowiednio 81,8% i 68,9% pacjentów. U 37,1% pacjentów nie wystąpiły ataki przez cały okres badania HELP OLE. Pacjenci byli wolni od ataku średnio przez 97,7% (6,0%) dni leczenia, a średni czas trwania okresu wolnego od ataku wynosił 14,8 miesiąca (415,0 dni). Średni maksymalny czas trwania okresu wolnego od ataku wynosił 19,4 miesiąca (543,1 dnia).

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

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



w miesiącu wynosiła 27,3, natomiast średnia liczba bez ataków HAE w całym okresie obserwacji wyniosła 291,3.

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

W 52. tygodniu badania, 87,4% pacjentów *rollover* i 95,7% pacjentów *non-rollover* odnotowało łączny wynik w skali AECT wynoszący 10 lub wyższy, co wskazuje, że czuli, że ich choroba jest pod kontrolą. Co więcej, 37/83 (44,6%) pacjentów *rollover* i 38/74 (51,4%) pacjentów *non-rollover* miało maksymalny łączny wynik AECT wynoszący 16 podczas wizyty kończącej badanie.

Średnie (SD) wyniki w skali HADS odnoszące się do całkowitego lęku i depresji dla pacjentów *rollover* wynosiły odpowiednio 6,0 (4,0) i 3,0 (2,8) na początku badania; w związku z tym nie stwierdzono lęku ani depresji. Całkowite wyniki dla pacjentów *rollover* poprawiły się nieznacznie do 4,6 (4,7) podczas wizyty kończącej badanie i były stabilne w czasie w przypadku depresji, ze średnimi wynikami wahającymi się od 2,6 do 3,3. Średnie wyniki wyjściowe dla pacjentów *non-rollover* wskazywały na normalny lub łagodny poziom lęku (7,1 [4,1]) i normalny poziom depresji (3,5 [3,1]). Średni całkowity wynik lęku w przypadku pacjentów *non-rollover* spadł do 4,6 (3,9) podczas wizyty kończącej badanie, co wskazuje na nieznaczną poprawę, ale utrzymujący się normalny poziom lęku. Wynik depresji również nieznacznie spadł do 2,6 (3,6). W porównaniu z wartością wyjściową, odsetek pacjentów *non-rollover* z łagodnym do ciężkiego lęku zmniejszył się podczas wizyty kończącej badanie, a odsetek z normalnym poziomem lęku wzrósł.

Podczas wizyty kończącej badanie, wyniki w kwestionariuszu TSQM-9 wskazywały, że pacjenci mieli wysoki poziom zadowolenia w odniesieniu do skuteczności leczenia (średni wynik [SD]: 94,3 [10,9] u pacjentów *rollover*, 91,7 [14,7] u pacjentów *non-rollover*), uznali leczenie za wygodne (86,5 [17,7] u pacjentów *rollover*, 83,0 [18,5] u pacjentów *non-rollover*) i byli zadowoleni ze swoich leków (91,5 [13,5] u pacjentów *rollover*, 89,0 [16,8] pacjentów *non-rollover*). Doskonałą odpowiedź na leczenie, na co wskazuje Global Impression of Treatment Response, zgłosiło 140/178 (78,7%) pacjentów i 150/182 (82,4%) badaczy podczas wizyty kończącej badanie.

Średnie (SD) wyjściowe wyniki kwestionariusza EQ-5D-5L były wysokie, zarówno dla pacjentów *rollover* (0,85 [0,19]), jak i pacjentów *non-rollover* (0,85 [0,16]), a oceny w wizualnej skali analogowej wynosiły odpowiednio 83,1 (16,9) i 81,3 (14,5), co wskazuje na dobry ogólny stan zdrowia. Nie stwierdzono różnic w wynikach EQ-5D-5L podczas wizyty kończącej badanie. Większość pacjentów nie zgłaszała żadnych problemów z poruszaniem się, samoopieką, wykonywaniem codziennych czynności, bólem/dyskomfortem i lękiem/depresją w całym badaniu.

Wyniki w skali SF-12v2 w zakresie komponentów psychicznych i fizycznych pozostały stabilne w trakcie badania, zarówno dla pacjentów *rollover*, jak i pacjentów *non-rollover*. Od wartości

wyjściowej do wizyty kończącej badanie, średnie wyniki komponentów fizycznych i psychicznych wahały się od 49,6 do 52,0 i od 48,7 do 51,2 w przypadku pacjentów rollover i od 47,1 do 53,8 i od 50,1 do 53,3 w przypadku pacjentów non-rollover. Średnia (SD) zmiana wyniku komponentu psychicznego od wartości początkowej do wizyty kończącej badanie wyniosła 1,7 (9,7) dla pacjentów rollover i 2,2 (8,3) dla pacjentów non-rollover a średnia (SD) zmiana wyniku komponentu fizycznego wyniosła 2,1 (7,9) w przypadku pacjentów rollover i 3,8 (7,6) w przypadku pacjentów non-rollover.

Wyniki WPAI-GH zmniejszyły się od wartości wyjściowej do wizyty kończącej badanie, co wskazuje na zwiększoną wydajność i aktywność pracy. W przypadku pacjentów rollover utrata aktywności, niezdolność do pracy, ogólna niezdolność do pracy i czas nieobecności w pracy zmniejszyły się o 1,6% do 6,1% w stosunku do wartości wyjściowej do wizyty kończącej badanie. W przypadku pacjentów non-rollover utrata wartości aktywności, niezdolność do pracy, ogólna niezdolność do pracy zmniejszyły się o 8,8% do 10,2%, podczas gdy czas nieobecności w pracy wzrósł o 1,2%.

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

### 7.3.3. Jakość życia

Generyczne kwestionariusze oceny jakości życia nie posiadają wystarczającej specyficzności i czułości wymaganej do uchwycenia zmiany jakości życia spowodowanej leczeniem profilaktycznym HAE. Przydatność EQ-5D do wychwycenia różnic w stanie zdrowia dla choroby, w przebiegu której znaczący wpływ mają przemijające objawy jest ograniczona. Pytania kwestionariusza odnoszą się do dnia, w którym jest on wypełniany przez pacjenta. Jeżeli pacjent nie doświadcza napadu w chwili oceny, skutkuje to wysokim wskaźnikiem EQ-5D. Można to zaobserwować zarówno w badaniu HELP, jak i HELP-OLE, w których początkowa wartość wskaźnika EQ-5D była wysoka i nie uległa istotnej zmianie na koniec okresu leczenia. Jednocześnie jakość życia mierzona za pomocą chorobowo specyficznego kwestionariusza *Angioedema Quality of Life Questionnaire* (AE-QoL) uległa poprawie w obu badaniach na koniec



okresu leczenia w porównaniu z poziomem wyjściowym (Lumry 2021, Lumry 2023). Kwestionariusz AE-QoL służy do pomiaru jakości życia w okresie ostatnich 4. tygodniach, umożliwiając ocenę zarówno podczas napadów HAE, jak i pomiędzy nimi, co jest ważnym czynnikiem w przypadku choroby charakteryzującej się przejściowymi objawami fizycznymi (Weller 2012).

### 7.3.4. Badanie DX-2930-02

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

W okresie pomiędzy 8. a 50. dniem badania wszyscy pacjenci przyjmujący lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie byli wolni od ataków HAE, podczas gdy wśród chorych z grupy placebo tacy pacjenci stanowili jedynie 27% (w grupie tej odnotowano łącznie 24 ataki HAE: 13 obejmowało jamę brzuszną, 10 było obwodowe, a 1 obejmował krtań). Prawdopodobieństwo braku ataku nie osiągnęło istotnych różnic: RB=0,34 (95% CI: 0,02; 5,49),  $p=0,4494$ . W grupie pacjentów otrzymujących placebo odnotowano 8 ataków o nasileniu łagodnym, 6 ataków o nasileniu umiarkowanym, 10 ataków o nasileniu ciężkim oraz 22 ataki wymagające leczenia.

Ocena bezpieczeństwa trwała od momentu włączenia chorych do badania aż do zakończenia okresu 120. dni ( $\pm 3$  dni) od podania drugiej dawki leczenia. Populację bezpieczeństwa stanowili wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przypisanego leczenia. W grupie pacjentów leczonych lanadelumabem w dawce 300 mg e2w u liczbowo niższego odsetka w porównaniu do grupy PBO odnotowano AEs występujące podczas leczenia (TEAEs), ataki HAE, ból w miejscu wstrzyknięcia i ból głowy; odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były znamienne. Wśród pacjentów z ramienia LANA 300 mg co 2 tygodnie nie odnotowano jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs), podczas gdy w grupie placebo zdarzenia takie wystąpiły u 38% pacjentów. W grupie placebo raportowano występowanie bólu w miejscu wstrzyknięcia (23% pacjentów), bólu głowy (15% chorych) oraz zaczerwienienia w miejscu wstrzyknięcia (15% pacjentów). W grupach pacjentów stosujących lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie i placebo nie odnotowano żadnego poważnego (ang. *severe*) zdarzenia niepożądanego, zgonu oraz przerwania udziału w badaniu wynikającego ze zdarzenia niepożądanego, jak również przypadków wytworzenia przeciwciał przeciwko stosowanemu leczeniu. U jednego chorego z grupy placebo wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious*) - zapalenie płuc w 87 dniu badania.

## 7.4. Wyniki końcowe z przeglądu badań dotyczących efektywności praktycznej

Do analizy włączono 9 badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności praktycznej lanadelumabu w profilaktyce napadów HAE: **badanie CHOPIN dotyczące pacjentów z HAE leczonych w ramach programu lekowego B.122 w Polsce**, opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego; 2 badania opublikowane w czasopiśmie recenzowanych, przeprowadzone na terenie Niemiec i Rosji oraz 6 badań opublikowanych w 7 abstraktach konferencyjnych: 4 badania przeprowadzone na terenie Europy, w krajach innych niż Polska oraz 2 badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie.

Prospektywne badanie obserwacyjne CHOPIN zostało przeprowadzone w warunkach polskiej praktyki klinicznej. Badanie CHOPIN pozwala odpowiedzieć na wątpliwości Prezesa AOTMiT, co do przełożenia wyników badania HELP na rzeczywistą praktykę kliniczną w Polsce (Rekomendacja nr 34/2020). W badaniu CHOPIN oceniono skuteczność praktyczną lanadelumabu w populacji pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.122 (N=16) (Kucharczyk 2024). Dane po 6.-miesięcznym okresie leczenia (ang. *interim analysis*) jednoznacznie potwierdziły wysoką skuteczność i bezpieczeństwo terapii lanadelumabem w polskiej populacji pacjentów z HAE, a wyniki w tym zakresie są nawet lepsze niż wynikałoby to z badania rejestracyjnego HELP. **W polskiej populacji pacjentów z HAE uzyskano ponad 98%-ową redukcję częstości ataków z 2,63 do 0,05 ataku/4 tygodnie.** Profilaktyka lanadelumabem pozwoliła również na 98%-ową redukcję liczby ataków wymagających leczenia ratunkowego. W czasie 6. miesięcy leczenia pacjenci nie wymagali konsultacji medycznej lub wizyty na oddziale ratunkowym w związku z napadem HAE. Ponadto znaczącej poprawie uległa jakość życia pacjentów mierzona kwestionariuszem AE-QoL (zmiana z 59,9 punktów na początku leczenia do 16,4 punktów po 6. miesiącach profilaktyki), kontrola objawów choroby w teście AECT oraz funkcjonowanie pacjentów, mierzone kwestionariuszem WPAI-GH (Kucharczyk 2024).

Pozostałe odnalezione badania skuteczności praktycznej lanadelumabu przeprowadzone na terenie Europy, Stanów Zjednoczonych i Kanady potwierdzają wysoką skuteczność lanadelumabu w profilaktyce ataków HAE wskazując jednocześnie na znaczącą poprawę jakości życia pacjentów, kontrolę ataków oraz zmniejszenie stosowania leczenia ratunkowego. W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w tym w badaniu CHOPIN, lanadelumab był dobrze tolerowany, a zgłoszone działania niepożądane były o łagodnym nasileniu.



## 8. Wnioski

Takhzyro® (lanadelumab) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym podawanym podskórnie w odstępach dwutygodniowych, hamującym aktywność proteolityczną czynnej kalikreiny osoczowej. W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że lanadelumab w zapobieganiu nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wiąże się z większą skutecznością w porównaniu do braku profilaktyki (placebo).

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono wysokiej jakości badanie kliniczne III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem - badanie o akronimie HELP (NCT02586805), porównujące lanadelumab względem placebo, w którym wykazano:

- **istotne zmniejszenie liczby ataków HAE na miesiąc o 87%** (w tym ataków wymagających zastosowania leczenia ratunkowego, ataków o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz ataków zagrażających życiu). Co istotne, istotne zmniejszenie liczby ataków HAE/miesiąc obserwowano już po 14. dniu od podania lanadelumabu;
- **zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie** (dla wszystkich predefiniowanych progów zmniejszenia częstości ataków w stosunku do wartości wyjściowej tj.  $\geq 50\%$ ,  $\geq 70\%$ ,  $\geq 90\%$ );
- **brak różnic w skuteczności w podgrupach pacjentów wyróżnionych z uwagi na: liczbę ataków HAE przed rozpoczęciem leczenia oraz stosowanie rutynowego leczenia zapobiegawczego;**
- **wydłużenie okresu bez ataków HAE**, przy jednoczesnym istotnym skróceniu czasu trwania ataku HAE i redukcji odsetka chorych wymagających zastosowania leczenia ratunkowego i leczenia wspomagającego w czasie trwania ataków;
- **istotną poprawę jakości życia ocenianą poprzez zmianę całkowitego wyniku chorobowo specyficznego kwestionariusza *Angioedema Quality of Life (AE-QoL)*;**
- **bezpieczeństwo stosowania lanadelumabu.**

Długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo lanadelumabu potwierdzono w otwartej fazie wydłużonej badania HELP - HELP OLE (NCT02741596), w którym **81,6% pacjentów było leczonych przez ponad 30 mies.** Wyniki długoterminowego badania wskazują na **utrzymanie się korzystnego efektu terapeutycznego lanadelumabu (zmniejszenie częstości ataków HAE o średnio 87,4%)**, przy zachowanym profilu bezpieczeństwa leku. Profilaktyka lanadelumabem istotnie wpływa na poprawę jakości życia chorych, zmniejszając objawy choroby i ograniczając jej negatywny wpływ na codzienne funkcjonowanie.

**Skuteczność lanadelumabu została potwierdzona w warunkach polskiej praktyki klinicznej w badaniu CHOPIN.** Badanie CHOPIN pozwala odpowiedzieć na wątpliwości, co do przełożenia wyników badania HELP na rzeczywistą praktykę kliniczną w Polsce. Stosowanie lanadelumabu w profilaktyce ataków HAE pozwoliło na **98%-ową redukcję częstości ataków z 2,63 do 0,05 ataku/4 tygodnie oraz istotną klinicznie poprawę jakości życia u polskich pacjentów z ciężkimi atakami HAE.** Podobną wysoką skuteczność lanadelumabu w zapobieganiu atakom HAE wykazano w innych badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej, przeprowadzonych na terenie Europy, Kanady i Stanów Zjednoczonych.

Odnalezione dowody wskazują, że lanadelumab jest wysoce skuteczną technologią w długoterminowej profilaktyce choroby rzadkiej, jaką jest HAE. **Lanadelumab jako lek wpisany w 2021 roku na wykaz technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej, odpowiada na niezaspokojone potrzeby kliniczne pacjentów w Polsce z ciężkimi atakami obrzęku naczynioruchowego.** Pozwala uzyskać kontrolę objawów choroby oraz istotną poprawę jakości życia, co jest głównym celem terapeutycznym wskazywanym przez aktualne wytyczne praktyki klinicznej.



## 9. Aneks

### 9.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tab. 104. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w bazie Medline (PubMed) na dzień 13.03.2024 r.

1.	lanadelumab[all]	109
2.	takhzyro[all]	109
3.	dx-2930[all]	110
4.	#1 OR #2 OR #3	110

Tab. 105. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w bazie Embase na dzień 13.03.2024 r.

1.	('lanadelumab'/exp OR lanadelumab) AND [embase]/lim	464
2.	takhzyro AND [embase]/lim	60
3.	'dx 2930' AND [embase]/lim	45
4.	#1 OR #2 OR #3	482

Tab. 106. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w bazie Cochrane na dzień 13.03.2024 r.

1.	Lanadelumab	59
2.	takhzyro	5
3.	dx 2930	24
4.	#1 OR #2 OR #3	78

## 9.2. Kryteria Cook’a

Tab. 107. Kryteria Cooka’a - pytania (Cook 1997).

Kryteria Cook’a	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tab. 108. Kryteria Cooka’a - wyniki.

Kryteria Cook’a	Hwang 2019	Nicola 2019	Syed 2019	Beard 2022
Sprecyzowane pytanie badawcze:	Tak	Tak	Tak	Tak
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	Nie	Nie	Tak	Tak
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	Tak	Tak	Tak	Tak
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	Nie	Nie	Nie	Tak
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	Nie	Nie	Nie	Tak
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	Spełnione 2 kryteria	Spełnione 2 kryteria	Spełnione 3 kryteria	Spełnione 5 kryteriów

## 9.3. Skala AMSTAR

Tab. 109. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR - pytania (AMSTAR).

Pytanie
<p><b>1. Czy badanie zaprojektowano a priori?</b> Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu. <i>Uwaga: odpowiedź twierdząca - należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje odnośnie do wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.</i></p>
<p><b>2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?</b> Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu. <i>Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</i></p>
<p><b>3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?</b> Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam, gdzie to możliwe, powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach, bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej. <i>Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/Central liczą się jako 2 źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).</i></p>
<p><b>4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?</b> Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badania niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp. <i>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.</i></p>
<p><b>5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?</b> <i>Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.</i></p>
<p><b>6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</b> Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli) (przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń). <i>Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.</i></p>
<p><b>7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?</b> <i>Uwaga: może uwzględniać narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędu, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).</i></p>
<p><b>8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?</b> <i>Uwaga: np.: „wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu”, w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.</i></p>
<p><b>9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?</b> W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności <math>\chi^2</math>). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy.</p>



Pytanie
<p><i>Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.</i></p>
<p><b>10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)?</b> Ocena błędu publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena). <i>Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.</i></p>
<p><b>11. Czy uwzględniono konflikt interesów?</b> Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach. <i>Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.</i></p>
<p><b>Podsumowanie wyników</b> liczba punktów/11</p>
<p><u>Możliwe odpowiedzi:</u> Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy; przy czym odpowiedź „Nie można odpowiedzieć” należy wybrać, gdy oceniana pozycja jest istotna, ale nie została opisana przez autorów; natomiast odpowiedź „Nie dotyczy” należy wybrać, gdy oceniana pozycja nie jest istotna, np. gdy metaanaliza nie była możliwa do wykonania lub autorzy nie podjęli próby wykonania metaanalizy. <u>Interpretacja wyniku:</u> &lt;5 przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości.</p>

### 9.3.1. Skala AMSTAR - wyniki

Tab. 110. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR - wyniki (AMSTAR).

Pytanie	Hwang 2019	Nicola 2019	Syed 2019	Beard 2022
<p><b>1. Czy badanie zaprojektowano a priori?</b> Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu. <i>Uwaga: odpowiedź twierdząca - należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje odnośnie do wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.</i></p>	Nie	Nie	Nie	Tak
<p><b>2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?</b> Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu. <i>Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</i></p>	Nie	Tak	Nie można odpowiedzieć	Tak
<p><b>3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?</b> Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam, gdzie to możliwe,</p>	Nie	Nie	Tak	Tak

Pytanie	Hwang 2019	Nicola 2019	Syed 2019	Beard 2022
<p>powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach, bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej.</p> <p><i>Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/Central liczą się jako 2 źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).</i></p>				
<p><b>4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?</b></p> <p>Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badań niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp.</p> <p><i>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.</i></p>	Nie	Tak	Tak	Tak
<p><b>5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?</b></p> <p><i>Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.</i></p>	Nie	Nie	Nie	Tak
<p><b>6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</b></p> <p>Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli) (przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń).</p> <p><i>Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.</i></p>	Nie	Nie	Nie	Tak
<p><b>7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?</b></p> <p><i>Uwaga: może uwzględniać narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędu, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem</i></p>	Nie	Nie	Nie	Tak



Pytanie	Hwang 2019	Nicola 2019	Syed 2019	Beard 2022
dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).				
<p><b>8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?</b></p> <p><i>Uwaga: np.: „wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu”, w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.</i></p>	Nie	Nie	Nie	Tak
<p><b>9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?</b></p> <p>W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności Chi<sup>2</sup>). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy.</p> <p><i>Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.</i></p>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Tak
<p><b>10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)?</b></p> <p>Ocena błędu publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena).</p> <p><i>Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.</i></p>	Nie	Nie	Nie	Tak
<p><b>11. Czy uwzględniono konflikt interesów?</b></p> <p>Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach.</p> <p><i>Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.</i></p>	Tak	Tak	Tak	Tak
<b>Podsumowanie wyników</b>	1/11	3/11	3/11	11/11
<p><b>Możliwe odpowiedzi:</b> Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy; przy czym odpowiedź „Nie można odpowiedzieć” należy wybrać, gdy oceniana pozycja jest istotna, ale nie została opisana przez autorów; natomiast odpowiedź „Nie dotyczy” należy wybrać, gdy oceniana pozycja nie jest istotna, np. gdy metaanaliza nie była możliwa do wykonania lub autorzy nie podjęli próby wykonania metaanalizy.</p> <p><b>Interpretacja wyniku:</b> &lt;5 przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości.</p>				



## 9.4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 111. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów

Legenda (Cochrane Handbook):

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych na temat zaślepienia - nieznanne ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie oceny efektów
  - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznanne ryzyko błędu systematycznego
- Selektywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznanne ryzyko błędu systematycznego
- Ogólna jakość

- niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
- niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu
- wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu.

## 9.5. Skala NICE dla badań jednoramiennych

Tab. 112. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE - pytania (skala NICE).

Pytanie
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?
7. Czy opisano jasno wyniki badania?
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)

### 9.5.1. Skala NICE dla badań jednoramiennych - wyniki

Tab. 113. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE - pytania (skala NICE).

Pytanie	Badanie o akronimie HELP OLE
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Nie
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	<b>6/8 punktów</b>



## 9.6. Kwestionariusze wykorzystane w analizie

### 9.6.1. Kwestionariusz EQ-5D-5L

Kwestionariusz EQ-5D-5L (ang. *EuroQoL 5 Dimension 5 Level*) jest generycznym kwestionariuszem, który stanowi narzędzie służące do oceny jakości życia pacjentów oceniające 5 domen: ruchomość, samodzielność, codzienne aktywności, ból/dyskomfort i niepokój/depresję. Punktacja poszczególnych składowych skali zawiera się w zakresie od 1 (zdrowy) do 0 (zgon). W ramach kwestionariusza EQ-5D-5L ocenia się również stan zdrowia za pomocą skali EQ-VAS (*visual analog scale*): 0-100, gdzie 100 oznacza zdrowie (Nordenfelt 2017).

### 9.6.2. Skala HADS

Szpitalna skala lęku i depresji (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS) to kwestionariusz służący do badania poziomu lęku i depresji u pacjentów hospitalizowanych i ambulatoryjnych. Składa się z 14 pytań, w tym 7 pozycji badających lęk i 7 pozycji odnoszących się do objawów depresyjnych. Odpowiedzi oceniane są według 4-stopniowej skali Likerta (0-3). W obu podskalach punkty są sumowane. Wyniki od 0 do 7 punktów wskazują na poziom lęku i/lub depresji w zakresie normy, od 8 do 10 - łagodny, natomiast wynik od 11 do 14 - umiarkowany, od 15 do 21 - ciężki (Zigmond 1983).

### 9.6.3. Kwestionariusz AE-QoL

Kwestionariusz jakości życia AE-QoL (ang. *Angioedema Quality of Life*) jest chorobowo specyficznym narzędziem służącym do oceny jakości życia u chorych z HAE. Kwestionariusz składa się z 17 elementów oceniających nawracający obrzęk naczynioruchowych. AE-QoL ocenia cztery aspekty: funkcjonowanie, zmęczenie/nastroj, strach/wstyd, odżywienie. Każdy z elementów jest oceniany w skali od 0 (najlepszy wynik) do 100 (najgorszy wynik) (Nordenfelt 2017). AE-QoL to specyficzne narzędzie ukierunkowane na ocenę jakości życia chorych z nawracającymi epizodami obrzęku naczynioruchowego. Dane literaturowe sugerują, że minimalna klinicznie istotna różnica w punktacji w powyższej skali zawiera się w zakresie od 5,5 do 10,5 punktów (Weller 2016).

### 9.6.4. Kwestionariusz SF-12v2

Kwestionariusz SF-12v2 (ang. *12-Item Short Form Health Survey version 2*) to generyczny skrócony kwestionariusz oceny jakości życia badający z perspektywy fizycznej i psychicznej. Każda kategoria składa się z czterech podskal ocenianych na maksymalnie 50 punktów. Składa się z 12 pytań podzielonych na 8 domen: funkcjonowanie fizyczne, rola fizyczna, ból ciała, ogólny stan zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, rola emocjonalna, zdrowie psychiczne. Pacjent dokonuje oceny w ciągu poprzedzających 4 tyg. Wynik całej kategorii stanowi średnia wartości wyników cząstkowych. Ogólny wynik kwestionariusza wynosi 0 do 100, przy czym wyższe wyniki oznaczają lepszy stan zdrowia (Ware 1996; Lumry 2023).

### 9.6.5. Test kontroli obrzęku naczynioruchowego (AECT)

Test kontroli obrzęku naczynioruchowego (ang. *Angioedema Control Test*, AECT) został zaprojektowany do oceny kontroli obrzęku naczynioruchowego u pacjentów z nawracającym obrzękiem naczynioruchowym, w tym HAE oceniającym częstotliwość objawów, wpływ

HRQoL, wpływ nieprzewidywalności, postrzegana kontrola choroby. Pacjent dokonuje oceny w horyzoncie 3 mies. Test składa się z 4 pytań, z których za każde można uzyskać od 0 do 4 punktów. Wynik AECT jest sumą wszystkich wyników w zakresie od 0 do 16, przy czym wyższe wyniki wskazują na większą kontrolę, a wynik  $\geq 10$  wskazuje na dobrze kontrolowaną chorobę.

### 9.6.6. Kwestionariusz WPAI-GH

Kwestionariusz *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health* (WPAI-GH) służy do oceny wpływu ogólnego stanu zdrowia na produktywność w pracy i poza nią. Kwestionariusz WPAI-GH opiera się na 6 pytaniach. Na podstawie udzielonych odpowiedzi możliwe jest obliczenie wskaźników: absencji, prezenteizmu, utraty produktywności oraz ograniczeń w wykonywaniu codziennych czynności (Reilly Associates).

Wyniki kwestionariusza WPAI-GH wyrażane są jako procentowe zmniejszenie wydajności pracy oraz aktywności życia codziennego spowodowanego problemem zdrowotnym (0-100%). Im wyższe wyniki tym większy negatywny wpływ danego czynnika zdrowotnego i mniejsza produktywność (Reilly Associates).

### 9.6.7. Wskaźnik HAE-AS

Wskaźnik aktywności HAE (ang. *HAE Activity Score*, HAE-AS) jest chorobowo specyficznym narzędziem dokumentującym retrospektywnie aktywność HAE w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Kwestionariusz składa się z 12 elementów, które wykazują jednowymiarowość. Surowy wynik (0-29) przekształca się w miarę liniową w skali od 0 do 30. Im wyższy wynik tym większa aktywność choroby (Bygum 2017).

### 9.6.8. Wskaźnik AAS28

Wskaźnik aktywności obrzęku naczynioruchowego (ang. *Angioedema Activity Score 28*, AAS) służy do oceny wszystkich postaci nawracającego obrzęku naczynioruchowego, w tym HAE. SAA to dzienniczek, w którym pacjenci prospektywnie codziennie dokumentują obecność lub brak obrzęku naczynioruchowego w ciągu ostatnich 24 godzin. Jeżeli występował obrzęk naczynioruchowy, pacjenci odpowiadają na pięć dodatkowych pytań, każde z nich może uzyskać od 0 do 3 punktów. Zatem minimalny i maksymalny wynik dzienny może wynosić odpowiednio od 0 do 15 punktów. Dane zbiorcze z czterech kolejnych tygodni, oznaczone jako AAS28, zapewniają wiarygodną ocenę aktywności choroby. Im wyższy wynik tym większa aktywność obrzęku naczynioruchowego (Bygum 2017).

### 9.6.9. Kwestionariusz TSQM-9

Kwestionariusz TSQM-9 (ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*) jest generycznym narzędziem do oceny satysfakcji z leczenia w zakresie 3 domen: efektywność leczenia w percepcji pacjenta, wygoda, ogólna satysfakcja z leczenia. Kwestionariusz składa się z 9 elementów w każdej z 3 domen. Obliczana jest ogólny wynik kwestionariusza, który jest transformowany na skalę 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza większą satysfakcję z leczenia (Bharmal 2009).

### 9.6.10. Ogólne wrażenie odpowiedzi na leczenie

Narzędzie wykorzystane w badaniu HELP-OLE do oceny ogólnego wrażenia pacjentów i badacza na temat odpowiedzi na leczenie (ang. *Global Impression of Treatment Response*).

Narzędzie składa się z pojedynczego pytania: „Ogólnie, jak ocenilibyś swoją reakcję na badany lek?” Opcje odpowiedzi to „słaba”, „dostateczna”, „dobra”, „bardzo dobra” i „doskonała” (Lumry 2023).



## 9.7. Dodatkowe wyniki z badania HELP

W toku wyszukiwania zidentyfikowano również jedną pełnotekstową publikację - Riedl 2020 oraz abstrakty konferencyjne dotyczące okresu wprowadzającego (ang. *run-in*) do badania HELP, opublikowane po głównej publikacji, które nie zostały opisane w części głównej badania. Dodatkowo przedstawiono wyniki zidentyfikowane w suplemencie głównej publikacji - Banerji 2018 oraz w pełnotekstowej publikacji Johnston 2021.

### 9.7.1. Wyniki okresu wprowadzającego do badania HELP

#### 9.7.1.1. Liczba pacjentów z atakami HAE według częstości ataku na miesiąc

W okresie wprowadzającym do badania HELP (ang. *run-in*) oceniano odsetek chorych z atakami HAE skategoryzowanymi według częstości ich występowania na miesiąc: 1 do <2 ataków, 2 do <3 ataków, 3 do <4 ataków, 4 do <5 ataków, od 5 do <10 ataków, od 10 do <15 ataków. Częstość ta była wyliczana ze wzoru: liczba ataków HAE w okresie wprowadzającym/liczba dni obserwacji przypadająca na pacjenta w okresie wprowadzającym × 28 dni.

Tab. 114. Odsetek pacjentów z atakami HAE według częstości ataku na miesiąc w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres wprowadzający).

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	Placebo
<b>Od 1 do &lt;2 ataków/miesiąc</b>			
n/N, %	7/27 (25,9%)	9/29 (31,0%)	12/41 (29,3%)
<b>Od 2 do &lt;3 ataków/miesiąc</b>			
n/N, %	6/27 (22,2%)	5/29 (17,2%)	8/41 (19,5%)
<b>Od 3 do &lt;4 ataków/miesiąc</b>			
n/N, %	7/27 (25,9%)	3/29 (10,3%)	3/41 (7,3%)
<b>Od 4 do &lt;5 ataków/miesiąc</b>			
n/N, %	1/27 (3,7%)	1/29 (3,4%)	4/41 (9,8%)
<b>Od 5 do &lt;10 ataków/miesiąc</b>			
n/N, %	6/27 (22,2%)	10/29 (34,5%)	12/41 (29,3%)
<b>Od 10 do &lt;15 ataków/miesiąc</b>			
n/N, %	0/27 (0%)	1/29 (3,4%)	2/41 (4,9%)

LANA - lanadelumab.

#### 9.7.1.2. Liczba pacjentów z atakami HAE obejmującymi poszczególne obszary ciała

W suplemencie publikacji Banerji 2018 zebrano również dane dotyczące liczby chorych doświadczających ataków HAE obejmujących poszczególne obszary ciała: obrzęk obwodowy,

obrzęk jamy brzusznej, obrzęk krtani w okresie wprowadzającym (ang. *run-in*) do badania HELP.

Tab. 115. Odsetek pacjentów z atakami HAE obejmującymi poszczególne obszary ciała w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres wprowadzający).

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	Placebo
<b>Ataki ogółem</b>			
n/N, %	27/27 (100%)	29/29 (100%)	41/41 (100%)
Liczba ataków, n	78	77	127
<b>Ataki o charakterze obrzęku jamy brzusznej</b>			
n/N, %	14/27 (51,9%)	19/29 (65,5%)	27/41 (65,9%)
Liczba ataków, n	21	30	61
<b>Ataki o charakterze obrzęku krtani</b>			
n/N, %	1/27 (3,7%)	1/29 (3,4%)	0/41 (0%)
Liczba ataków, n	1	1	0
<b>Ataki o charakterze obrzęku obwodowego</b>			
n/N, %	24/27 (88,9%)	22/29 (75,9%)	33/41 (80,5%)
Liczba ataków, n	56	46	66

LANA - lanadelumab.

### 9.7.1.3. Liczba pacjentów z atakami HAE według czasu trwania

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

Tab. 116. Odsetek pacjentów z atakami HAE według czasu trwania w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres wprowadzający).

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	Placebo
<b>&lt;12 godzin</b>			
n/N, %	2/27 (7,4%)	8/29 (27,6%)	9/41 (22,0%)
<b>12-24 godziny</b>			
n/N, %	9/27 (33,3%)	7/29 (24,1%)	11/41 (26,8%)
<b>&gt;24 do 48 godzin</b>			
n/N, %	10/27 (37,0%)	10/29 (34,5%)	13/41 (31,7%)
<b>&gt;48 godzin</b>			
n/N, %	6/27 (22,2%)	4/29 (13,8%)	8/41 (19,5%)

LANA - lanadelumab.



### 9.7.1.4. Średnia częstość ataków

W pełnotekstowej publikacji Riedl 2020 i w abstrakcie doniesienia konferencyjnego Johnston 2018 przedstawiono dane dla okresu wprowadzającego (od 0 do 69 dnia) dotyczące częstości ataków wśród pacjentów, z wyróżnieniem podgrup wcześniej leczonych lub nie za pomocą rutynowego leczenia zapobiegawczego C1-INH (Johnston 2018) oraz dla oceny lanadelumabu i placebo od 0 do 69 dnia w porównaniu ze stanem stacjonarnym (od 70 do 182 dnia) (Riedl 2020).

Tab. 117. Średnia częstość ataków HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres wprowadzający; Johnston 2018).

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	Placebo
<b>3 miesiące przed skringiem</b>			
Częstość ataków	2,6	2,7	4,0
<b>Okres wprowadzający</b>			
Częstość ataków	4,6	3,7	4,6

LANA - lanadelumab.

W abstrakcie doniesienia konferencyjnego Busse 2019 zamieszczono dane dotyczące częstości ataków u dzieci i młodzieży w wieku od  $\geq 12$  do  $< 18$  lat, w okresie wprowadzającym.

Tab. 118. Średnia częstość ataków HAE w podgrupie pacjentów w wieku  $\geq 12$  do  $< 18$  lat w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres wprowadzający; Busse 2019).

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	Placebo
n/N, (%)	2/27	3/29	4/41
Średnia częstość ataków (SD)	1,948 (1,341)	0,989 (0,020)	1,825 (1,460)

LANA - lanadelumab.

W celu oceny początku działania lanadelumabu Riedl i wsp. 2020 w analizie ad hoc ocenili jego skuteczność od 0 do 69 dnia leczenia. Podobnie jak w badaniu głównym, analizy te przeprowadzono przy użyciu modelu regresji Poissona uwzględniającego nadmierne rozproszenie. Średnią miesięczną częstość napadów HAE metodą najmniejszych kwadratów dla każdej grupy leczenia lanadelumabem porównano z placebo dla głównego punktu końcowego (liczba potwierdzonych napadów HAE) i wybranych drugorzędowych punktów końcowych. Oceniono także eksploracyjne punkty końcowe (np. analiza reakcji, maksymalne nasilenie ataku). Wewnątrzsobnicze porównanie wyników 0 do 69 dnia leczenia z okresem stanu stacjonarnego przeprowadzono dla wybranych punktów końcowych dla pacjentów z dostępnymi danymi w obu okresach, w tym dla pierwotnego punktu końcowego (liczba potwierdzonych napadów HAE), drugorzędowych punktów końcowych (częstość napadów wymagających natychmiastowego leczenia, częstość umiarkowanych lub ciężkich ataków) i eksploracyjnych punktów końcowych (częstotliwość ataków zagrażających życiu, maksymalne nasilenie ataków). Dodatkowo oceniano częstość ataków w odstępach 2 lub 4 tygodni w całym okresie badania.



Do analizy od 0 do 69 dnia włączono wszystkich zrandomizowanych pacjentów, podczas gdy 120 pacjentów zostało włączonych do analizy od 70 do 182 dnia (stan stacjonarny). Nie uwzględniono pacjentów, którzy przegrali leczenie przed 70. dniem (4 pacjentów w grupie placebo i 1 pacjent w grupie lanadelumabu w dawce 300 mg co 2 tygodnie).

Od początku leczenia średnia miesięczna częstość ataków HAE była znacząco niższa w przypadku lanadelumabu w porównaniu z placebo, w tym ataków wymagających doraźnego leczenia i ataków umiarkowanych/ciężkich ( $p \leq 0,001$  dla wszystkich ataków). Co ważne, mniejsza częstość ataków HAE u pacjentów leczonych lanadelumabem była widoczna począwszy od pierwszych 2 tygodni leczenia i utrzymywała się przez cały okres badania. Od 1. do 2. tygodnia leczenia częstość ataków na 2 tygodnie w porównaniu z wartością wyjściową zmniejszyła się o 74,3% w przypadku lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie i 80,8% w przypadku dawki 300 mg co 2 tygodnie w porównaniu z 37,6% w przypadku placebo. Podobnie w 1. miesiącu częstość napadów na miesiąc w porównaniu z wartością wyjściową zmniejszyła się o 70,0% w przypadku lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie i 83,5% w przypadku dawki 300 mg co 2 tygodnie w porównaniu z 21,5% w przypadku placebo. W 6. miesiącu częstość napadów na miesiąc w porównaniu z wartością wyjściową zmniejszyła się o 96,6% w przypadku lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie i 97,2% w przypadku dawki 300 mg co 2 tygodnie w porównaniu z 20,8% w przypadku placebo.

Maksymalne nasilenie ataku było mniejsze u pacjentów otrzymujących lanadelumab niż u pacjentów otrzymujących placebo w okresie od 0 do 69 dnia badania. W przypadku pacjentów w grupach leczonych lanadelumabem, 37,9-48,1% nie miało napadów do 69. dnia leczenia w porównaniu z 7,3% pacjentów otrzymujących placebo. Ponadto większy odsetek pacjentów leczonych lanadelumabem wykazał odpowiedź na leczenie (osiągnięto  $\geq 50\%$  redukcję liczby napadów w porównaniu z okresem początkowym) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.

Skuteczność lanadelumabu w porównaniu z placebo w okresie stanu stacjonarnego była podobna lub zwiększona w porównaniu z okresem od 0 do 69 dnia leczenia. Różnice między pacjentami w tych okresach były istotne w przypadku stosowania lanadelumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie dla różnicy w miesięcznej częstości ataków, różnicy w częstości umiarkowanych/ciężkich ataków i różnicy w miesięcznej częstości ataków wymagających doraźnego leczenia. Co więcej, liczbowo większy odsetek pacjentów leczonych lanadelumabem nie miał ataków w okresie stanu stacjonarnego w porównaniu z dniami 0-69; wykazano niższą zgodność wewnątrz pacjenta dla maksymalnego nasilenia ataku w grupie dawkującej lanadelumab 300 mg co 2 tygodnie.

Tab. 119. Wewnątrzsobnicze porównanie miesięcznych częstości ataków w okresie stanu stacjonarnego (od 70 do 182 dnia) w porównaniu z okresem od 0 do 69 dnia w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (Riedl 2020).

	Średnia różnica we współczynniku ataku (SD) [95% CI] <sup>1</sup>	Mediana różnicy (minimum, maksimum)	Wartość p <sup>2</sup>
<b>Różnica w miesięcznej częstości ataków (główny punkt końcowy)</b>			
Placebo	-0,19 (0,881) [-0,487; 0,101]	-0,21 (-1,7; 1,3)	p=0,191
LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	-0,44 (0,757) [-0,726; -0,151]	-0,40 (-2,7; 1,0)	p=0,004
LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	-0,23 (0,671) [-0,499; 0,043]	0,00 (-3,2; 0,4)	p=0,095

	Średnia różnica we współczynniku ataku (SD) [95% CI] <sup>1</sup>	Mediana różnicy (minimum, maksimum)	Wartość p <sup>2</sup>
<b>Różnica w miesięcznej częstości umiarkowanych/ciężkich ataków</b>			
Placebo	-0,24 (0,967) [-0,565; 0,080]	-0,16 (-2,5; 1,6)	p=0,136
LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	-0,27 (0,667) [-0,528; -0,021]	0,00 (-2,4; 1,0]	p=0,035
LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	-0,16 (0,690) [-0,437; 0,120]	0,00 (-3,2; 0,8)	p=0,253
<b>Różnica w miesięcznej częstości ataków wymagających doraźnego leczenia</b>			
Placebo	-0,12 (0,714) [-0,360; 0,116]	-0,16 (-1,6; 1,3)	p=0,306
LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	-0,37 (0,746) [-0,653; -0,085]	0,00 (-2,5; 0,8)	p=0,013
LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	-0,18 (0,688) [-0,457; 0,098]	0,00 (-3,2; 0,7)	p=0,195
<b>Różnica w miesięcznej częstości ataków zagrażających życiu <sup>3</sup></b>			
Placebo	0,00 (0,396) [-0,125; 0,139]	0,00 (-1,2; 1,0)	p=0,912
LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	-0,02 (0,128) [-0,064; 0,033]	0,00 (-0,4; 0,3)	p=0,518
LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	-0,03 (0,096) [-0,066; 0,012]	0,00 (-0,4; 0,0)	p=0,166

<sup>1</sup> różnicę w częstości ataków obliczono jako częstość ataków od 70 do 182 dnia minus częstość ataków od 0 do 69 dnia; <sup>2</sup> wartości P uzyskano z testu t dla par, porównującego wyniki od 0 do 69 dnia z okresem stanu stacjonarnego; <sup>3</sup> zdefiniowany jako każdy atak, który miał co najmniej jedną z następujących cech: ciężki, wymagający hospitalizacji (z wyjątkiem hospitalizacji w celu obserwacji <24 h), istotny hemodynamicznie (skurczowe ciśnienie krwi <90 mm Hg, wymagający nawodnienia dożylnego lub związany z omdleniem lub prawie omdlenia) lub krtani.

### 9.7.1.5. Średni czas trwania ataku HAE

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

Tab. 120. Średni czas trwania ataku HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres wprowadzający).

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	Placebo
<b>Średnia (SD) [godziny]</b>		
35,6 (23,34)	28,0 (21,62)	31,2 (24,64)

LANA - lanadelumab.

### 9.7.1.6. Leczenie ratunkowe stosowane w czasie leczenia HAE

W suplemencie publikacji Banerji 2018 zamieszczono informacje na temat leczenia ratunkowego stosowanego w czasie ataków HAE w okresie wprowadzającym.



Tab. 121. Leczenie ratunkowe stosowane w czasie ataku HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres wprowadzający).

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	Placebo
<b>Jakiegokolwiek leczenie ratunkowe</b>			
n/N, (%)	23/27 (85,2%)	27/29 (93,1%)	37/41 (90,2%)
Liczba ataków, n	67	69	111
<b>Ekalantyd</b>			
n/N, (%)	1/27 (3,7%)	6/29 (20,7%)	2/41 (4,9%)
Liczba ataków, n	3	8	2
<b>Ikatybant</b>			
n/N, (%)	13/27 (48,1%)	13/29 (44,8%)	22/41 (53,7%)
Liczba ataków, n	32	41	38
<b>C1-INH osoczopochodny/nanofiltrowany</b>			
n/N, (%)	12/27 (44,4%)	14/29 (48,3%)	22/41 (53,7%)
Liczba ataków, n	34	28	77
<b>C1-INH nanofiltrowany</b>			
n/N, (%)	6/27 (22,2%)	5/29 (17,2%)	6/41 (14,6%)
Liczba ataków, n	12	9	24
<b>C1-INH osoczopochodny</b>			
n/N, (%)	6/27 (22,2%)	9/29 (31,0%)	16/41 (39,0%)
Liczba ataków, n	22	19	53
<b>C1-INH rekombinowany</b>			
n/N, (%)	1/27 (3,7%)	1/29 (3,4%)	0/41 (0%)
Liczba ataków, n	2	1	0
<b>Osocze świeżo mrożone</b>			
n/N, (%)	0/27 (0%)	0/29 (0%)	1/41 (2,4%)
Liczba ataków, n	0	0	1

LANA - lanadelumab.

### 9.7.1.7. Leczenie wspomagające stosowane w czasie ataku HAE

Autorzy publikacji Banerji 2018 w suplemencie zamieścili również informacje na temat leczenia wspomagającego stosowanego w czasie ataku HAE w okresie wprowadzającym.

Tab. 122. Leczenie wspomagające stosowane w czasie ataku HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres wprowadzający).

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	Placebo
<b>Jakiegokolwiek leczenie wspomagające</b>			
n/N, (%)	4/27 (14,8%)	2/29 (6,9%)	5/41 (12,2%)
Liczba ataków, n	7	2	6
<b>Dożylna podaż płynów</b>			
n/N, (%)	0/27 (0%)	1/29 (3,4%)	0/41 (0%)
Liczba ataków, n	0	1	0
<b>Leczenie bólu</b>			



	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	Placebo
n/N, (%)	5/27 (7,4%)	2/29 (6,9%)	3/41 (7,3%)
Liczba ataków, n	5	2	4
Podanie leków przeciwwymiotnych			
n/N, (%)	0/27 (0%)	1/29 (3,4%)	1/41 (2,4%)
Liczba ataków, n	0	1	2
Inne			
n/N, (%)	2/27 (7,4%)	0/29 (0%)	3/41 (7,3%)
Liczba ataków, n	2	0	3

LANA - lanadelumab.

### 9.7.1.8. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

W publikacji pełnotekstowej Riedl 2020 oceniono profil bezpieczeństwa lanadelumabu. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) zgłoszono u 82,1% i 75,6% pacjentów leczonych lanadelumabem odpowiednio w okresie od 0 do 69 dnia i od 70 do 182 dnia leczenia. W żadnym z okresów leczenia nie wystąpiły żadne poważne TEAE związane z leczeniem ani zgony z ich powodu. U jednego pacjenta wystąpiło związane z leczeniem ciężkie TEAE w okresie od 70 do 182 dnia, a jeden pacjent przerwał w tym czasie stosowanie lanadelumabu z powodu TEAE.

Tab. 123. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia w okresie od 0 do 69 dnia w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (Riedl 2020).

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie, N=27	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie, N=29	LANA ogólnie, niezależnie od dawki, N=84	Placebo, N=41
Dowolny TEAE, n (%)	25/27 (92,6%)	23/29 (79,3%)	69/84 (82,1%)	26/41 (63,4%)
Jakiegokolwiek TEAE związane z leczeniem, n (%)	17/27 (63,0%)	14/29 (48,3%)	45/84 (53,6%)	14/41 (34,1%)
Jakiegokolwiek ciężkie TEAE, n (%)	0/27 (0,0%)	2/29 (6,9%)	2/84 (2,4%)	0/41 (0,0%)
Jakiegokolwiek ciężkie TEAE związane z leczeniem, n (%)	0/27 (0,0%)	0/29 (0,0%)	0/84 (0,0%)	0/41 (0,0%)
Jakiegokolwiek poważne TEAE związane z leczeniem, n (%)	0/27 (0,0%)	0/29 (0,0%)	0/84 (0,0%)	1/41 (2,4%)
Hospitalizacja z powodu TEAE, n (%)	0/27 (0,0%)	2/29 (6,9%)	2/84 (2,4%)	0/41 (0,0%)
Przerwanie leczenia z powodu TEAE, n (%)	0/27 (0,0%)	0/29 (0,0%)	0/84 (0,0%)	1/41 (2,4%)

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie, N=27	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie, N=29	LANA ogólnie, niezależnie od dawki, N=84	Placebo, N=41
Zgon z powodu TEAE, n (%)	0/27 (0,0%)	0/29 (0,0%)	0/84 (0,0%)	0/41 (0,0%)

LANA - lanadelumab; TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Avents*).

Tab. 124. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia w okresie od 70 do 182 dnia w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (Riedl 2020).

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie, N=26	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie, N=28	LANA ogólnie, niezależnie od dawki, N=82	Placebo, N=37
Dowolny TEAE, n (%)	22/26 (84,6%)	18/28 (64,3%)	62/82 (75,6%)	24/37 (64,9%)
Jakiegokolwiek TEAE związane z leczeniem, n (%)	11/26 (42,3%)	10/28 (35,7%)	34/82 (41,5%)	7/37 (18,9%)
Jakiegokolwiek ciężkie TEAE, n (%)	1/26 (3,8%)	1/28 (3,6%)	2/82 (2,4%)	0/37 (0,0%)
Jakiegokolwiek ciężkie TEAE związane z leczeniem, n (%)	0/26 (0,0%)	0/28 (0,0%)	0/82 (0,0%)	0/37 (0,0%)
Jakiegokolwiek poważne TEAE związane z leczeniem, n (%)	0/26 (0,0%)	1/28 (3,6%)	1/82 (1,2%)	0/37 (0,0%)
Hospitalizacja z powodu TEAE, n (%)	1/26 (3,8%)	1/28 (3,6%)	2/82 (2,4%)	0/37 (0,0%)
Przerwanie leczenia z powodu TEAE, n (%)	0/26 (0,0%)	1/28 (3,6%)	1/82 (0,0%)	0/37 (0,0%)
Zgon z powodu TEAE, n (%)	0/26 (0,0%)	0/28 (0,0%)	0/82 (0,0%)	0/37 (0,0%)

LANA - lanadelumab; TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Avents*).

Ból w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych i rumień w miejscu wstrzyknięcia były najczęściej występującymi TEAE podczas leczenia lanadelumabem, zarówno w okresie od 0 do 69 dnia i od 70 do 182 dnia leczenia.

Tab. 125. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia występujących u ≥5% pacjentów w okresie od 0 do 69 dnia i od 70 do 182 dnia w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (Riedl 2020).

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	LANA ogólnie, niezależnie od dawki	Placebo
Od 0 do 69 dnia, n (%)				
Ból w miejscu wstrzyknięcia	13 (48,1%)	9 (31,0%)	34 (40,5%)	12 (29,3%)



	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	LANA ogólnie, niezależnie od dawki	Placebo
Ból głowy	6 (22,2%)	4 (13,8%)	11/82 (13,1%)	8 (19,5%)
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	2 (7,4%)	3 (10,3%)	7 (8,3%)	4 (9,8%)
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	2 (7,4%)	2 (6,9%)	6 (7,1%)	1 (2,4%)
<b>Od 70 do 182 dnia, n (%)</b>				
Ból w miejscu wstrzyknięcia	7 (26,9%)	7 (25,0%)	23 (28,0%)	8 (21,6%)
Ból głowy	7 (26,9%)	3 (10,7%)	13 (15,9%)	1 (2,7%)
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	9 (34,6%)	5 (17,9%)	17 (20,7%)	9 (24,3%)
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	1 (3,8%)	1 (3,6%)	6 (7,3%)	0 (0,0%)

LANA - lanadelumab.

## 9.7.2. Okres leczenia po randomizacji w badaniu HELP

### 9.7.2.1. Średnia liczba ataków HAE - analiza w podgrupach

W suplemencie publikacji Banerji 2018 przedstawiono ocenę średniej liczby ataków HAE przypadających na 26-tygodniowy okres leczenia (od 0 do 182 dnia) w predefiniowanych podgrupach wyróżnionych z uwagi na płeć i wartość wskaźnika masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI). W zidentyfikowanej publikacji Johnston 2021 oceniono wyniki skuteczności lanadelumabu w zależności od wieku, masy ciała, rodzaju HAE i historii ataku krtani u pacjentów. Co więcej, dla każdej ze zdefiniowanych podgrup, przedstawiono wyniki analizy post hoc, w której oceniano skuteczność przed osiągnięciem stanu stacjonarnego (od 0 do 69 dnia) i w stanie stacjonarnym (od 70 do 182 dnia, jak określono na podstawie zmierzonego okresu półtrwania lanadelumabu wynoszącego 14 dni). Ponadto w abstraktach Banerji 2019 oraz Zanichelli 2018 przedstawiono średnią procentową zmianę częstości ataków względem placebo, w wybranych podgrupach a w abstrakcie Busse 2019 zamieszczono dane dotyczące częstości ataków u dzieci i młodzieży w wieku od  $\geq 12$  do  $< 18$  lat.



## 9.7.2.2. Średnia liczba ataków HAE

Tab. 126. Średnia liczba ataków HAE w podgrupach w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres po randomizacji).

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie, N=27	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie, N=29	Placebo, N=41
<b>Kobiety</b>			
n	15	19	34
Średnia [95% CI] <sup>1,2</sup>	0,28 [0,13; 0,58]	0,59 [0,38; 0,90]	1,94 [1,59; 2,36]
<b>Mężczyźni</b>			
n	12	10	7
Średnia [95% CI] <sup>1,2</sup>	0,21 [0,08; 0,59]	0,39 [0,16; 0,93]	2,20 [1,40; 3,45]
<b>BMI 18,5 - &lt;25 kg/m<sup>2</sup><sup>3</sup></b>			
n	6	6	12
Średnia [95% CI] <sup>1,2</sup>	0,11 [0,01; 0,88]	0,24 [0,06; 0,92]	1,76 [1,20; 2,60]
<b>BMI 25 - &lt;30 kg/m<sup>2</sup><sup>3</sup></b>			
n	10	12	13
Średnia [95% CI] <sup>1,2</sup>	0,36 [0,15; 0,83]	0,68 [0,38; 1,21]	2,29 [1,67; 3,13]
<b>BMI 18,5 - ≥30 kg/m<sup>2</sup><sup>3</sup></b>			
n	9	8	11
Średnia [95% CI] <sup>1,2</sup>	0,23 [0,08; 0,67]	0,62 [0,33; 1,18]	2,35 [1,68; 3,29]
<b>Wiek: ≥12 do &lt;18 lat</b>			
n	2	3	4
Średnia (SD)	0,306 (0,433)	0,304 (0,263)	0,917 (0,992)

LANA - lanadelumab; BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*).

<sup>1</sup> średnia modelowana; liczba ataków w miesiącu (w ciągu 4 tygodni); <sup>2</sup> wyniki modelu regresji Poissona uwzględniającego nadmierne rozproszenie, z grupą leczenia oraz znormalizowaną wyjściową częstością ataków jako efektami stałymi oraz logarytmem czasu obserwacji dla każdego chorego jako zmienną przesunięcia (offset); wartości p względem placebo (test Walda), niedopasowane; <sup>3</sup> w analizie nie uwzględniono danych dla 1 chorego z BMI <18,5 kg/m<sup>2</sup>.

Tab. 127. Porównanie średniej liczby ataków HAE w podgrupach w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres po randomizacji).

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo		LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo	
MD [95% CI], wartość p <sup>2</sup>	RR [95% CI], wartość p <sup>3</sup>	MD [95% CI], wartość p <sup>2</sup>	RR [95% CI], wartość p <sup>3</sup>
<b>Kobiety</b>			
-1,66 [-2,09; -1,23] p<0,001	0,14 [0,07; 0,30] p<0,001	-1,35 [-1,79; -0,91] p<0,001	0,30 [0,19; 0,48] p<0,001
<b>Mężczyźni</b>			
-1,99 [-2,99; -0,98] p<0,001	0,10 [0,03; 0,29] p<0,001	-1,81 [-2,86; -0,77] p<0,001	0,18 [0,07; 0,47] p<0,001
<b>BMI 18,5 do &lt;25 kg/m<sup>2</sup><sup>3</sup></b>			
-1,66 [-2,37; -0,94] p<0,001	0,06 [0,01; 0,52] p=0,010	-1,52 [-2,27; -0,77] p<0,001	0,14 [0,04; 0,55] p=0,005
<b>BMI 25 do &lt;30 kg/m<sup>2</sup><sup>1</sup></b>			

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo		LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo	
-1,93 [-2,69; -1,17] p<0,001	0,16 [0,07; 0,38] p<0,001	-1,61 [-2,41; -0,81] p<0,001	0,30 [0,16; 0,56] p<0,001
<b>BMI 18,5 do <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup> <sup>3</sup></b>			
-2,12 [-2,94; -1,29] p<0,001	0,10 [0,03; 0,30] p<0,001	-1,73 [-2,59; -0,86] p<0,001	0,26 [0,13; 0,54] p<0,001
<b>Wiek: <math>\geq 12</math> do <math>&lt; 18</math> lat</b>			
-0,61 [-1,75; 0,53]* p=0,2945*	b.d.	-0,61 [-1,63; -0,40]* p=0,2373*	b.d.

LANA - lanadelumab; BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); b.d. - brak danych.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>1</sup> w analizie nie uwzględniono danych dla 1 chorego z BMI  $< 18,5$  kg/m<sup>2</sup>; <sup>2</sup> wartości oszacowane na podstawie nieliniowej funkcji parametrów modelu; wartości p względem placebo (test Walda).

### 9.7.2.3. Średnia procentowa zmiana częstości ataków HAE

W zidentyfikowanej publikacji Johnston 2021 oceniono wyniki skuteczności lanadelumabu w porównaniu do placebo w zależności od wieku, masy ciała, rodzaju HAE i historii ataku krtani uwzględniając różne dawkowanie lanadelumabu. Co więcej, dla każdej podgrupy, przedstawiono wyniki analizy post hoc, w której oceniano skuteczność przed osiągnięciem stanu stacjonarnego (od 0 do 69 dnia) i w stanie stacjonarnym (od 70 do 182 dnia). Wyniki dotyczące częstości ataków HAE w podgrupie wyizolowanej ze względu na rodzaj HAE i historię ataku krtani opisano w zasadniczej części analizy, w niniejszym podrozdziale zostanie opisana podgrupa związana z wiekiem i masą ciała, uwzględniając różne dawkowanie lanadelumabu. Podano zostaną przedstawione dane dla ogólnej grupy pacjentów przyjmujących aktywne leczenie w porównaniu do placebo.

Lanadelumab podawany w każdej dawce był skuteczny w zapobieganiu napadom HAE podczas całego okresu leczenia w większości podgrup pod względem wieku i masy ciała.

**Tab. 128.** Zmniejszenie skorygowanej o wartość wyjściową częstości napadów HAE w porównaniu z placebo podczas całego okresu leczenia w podziale na podgrupy w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (Johnston 2021).

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie
RR [95% CI],	RR [95% CI],
<b>Wiek <math>&lt; 18</math> lat</b>	
0,377 [0,085; 1,675]	0,795 [0,180; 3,502]
<b>Wiek od 18 do <math>&lt; 40</math> lat</b>	
0,155 [0,074; 0,328]	0,197 [0,096; 0,396]
<b>Wiek od 40 do <math>&lt; 65</math> lat</b>	
0,102 [0,044; 0,239]	0,255 [0,177; 0,461]
<b>Wiek <math>\geq 65</math> lat</b>	
b.d.	b.d.
<b>Masa ciała <math>&lt; 50</math> kg</b>	
b.d.	b.d.
<b>Masa ciała od 50 kg do <math>&lt; 75</math> kg</b>	



LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie
0,069 [0,017; 0,275]	0,216 [0,11; 0,421]
Masa ciała od 75 kg do <100 kg	
0,160 [0,058; 0,442]	0,260 [0,127; 0,532]
Masa ciała ≥100 kg	
0,173 [0,063; 0,471]	0,387 [0,138; 1,085]

LANA - lanadelumab; b.d. - brak danych.

Dla wszystkich podgrup, w których podawano dawkę 300 mg co 2 tygodnie, średnie wskaźniki częstości występowały w zakresie od 0,069 do 0,377, a współczynniki dla prawie wszystkich podgrup otrzymujących dawkę 300 mg co 4 tygodnie wynosiły <0,5 w całym okresie leczenia. Ogólna skuteczność lanadelumabu w tych podgrupach i podgrupach pod względem płci, BMI, częstości napadów i wcześniejszego stosowania profilaktyki długoterminowej (ang. *long-term prophylaxis*, LTP) była również widoczna wkrótce po rozpoczęciu leczenia, z >50% zmniejszeniem częstości napadów w dniach od 0 do 69 dla wszystkich podgrup podlegających ocenie, z wyjątkiem podgrupy z HAE typu 2 (stosunek 0,58, zakres 0,15-2,31). Wskaźniki ataków zostały dodatkowo zmniejszone w stanie stacjonarnym, z redukcją o >50% dla wszystkich podgrup podlegających ocenie.

Tab. 129. Zmniejszenie częstości napadów HAE w porównaniu z placebo u pacjentów, którzy otrzymywali lanadelumab niezależnie od dawki w od 0 do 69 dnia w podziale na podgrupy w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (Johnston 2021).

LANA, dawka 150 mg co 4 tygodnie, 300 mg co 2 tygodnie, 300 mg co 4 tygodnie łącznie	
RR [95% CI], wartość p	
Wiek	
<18 lat	0,48 [0,09; 2,55], p>0,05
Od 18 do <40 lat	0,32 [0,19; 0,53], p<0,001
Od 40 do <65 lat	0,24 [0,16; 0,37], p<0,001
≥65 lat	0,01 [0; 0,17], p<0,05
Płeć	
Żeńska	0,31 [0,21; 0,45], p<0,001
Męska	0,22 [0,10; 0,47], p<0,001
Masa ciała	
<50 kg	b.d.
Od 50 kg do <75 kg	0,20 [0,12; 0,34], p<0,001
Od 75 kg do <100 kg	0,30 [0,17; 0,55], p<0,001
≥100 kg	0,42 [0,17; 1,02], p>0,05
BMI	
<18,5 kg/m <sup>2</sup>	b.d.
18,5 do <25 kg/m <sup>2</sup>	0,15 [0,06; 0,37], p<0,001
25 do <30 kg/m <sup>2</sup>	0,31 [0,19; 0,49], p<0,001
≥30 kg/m <sup>2</sup>	0,32 [0,17; 0,59], p<0,001
HAE	
Typu I	0,27 [0,19; 0,39], p<0,001
Typu II	0,58 [0,15; 2,31], p>0,05



LANA, dawka 150 mg co 4 tygodnie, 300 mg co 2 tygodnie, 300 mg co 4 tygodnie łącznie	
Stopień ataków HAE,	
1 do <2 ataków/miesiąc	0,26 [0,14; 0,59], p<0,001
2 do <3 ataków/miesiąc	0,15 [0,07; 0,33], p<0,001
≥3 ataki/miesiąc	0,33 [0,21; 0,51], p<0,001
Wcześniejsze stosowanie LTP	
C1-INH	0,33 [0,22; 0,51], p<0,001
Terapia doustna	b.d. *
C1-INH i terapia doustna	b.d. *
Brak	0,25 [0,14; 0,44], p<0,001
Ataki w obrębie krtani	
Obecne	0,33 [0,23; 0,48], p<0,001
Brak	0,20 [0,10; 0,38], p<0,001

LANA – lanadelumab; BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); LTP – profilaktyka długoterminowa (ang. *long-term prophylaxis*); HAE – obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*); \* stosunek ten nie był możliwy do oszacowania w podgrupach doustnych LTP i podgrupach doustnych C1-INH ze względu na skąpe dane.

Tab. 130. Zmniejszenie częstości napadów HAE w porównaniu z placebo u pacjentów, którzy otrzymywali lanadelumab niezależnie od dawki w stanie stacjonarnym (od 70 do 182 dnia) w podziale na podgrupy w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (Johnston 2021).

LANA, dawka 150 mg co 4 tygodnie, 300 mg co 2 tygodnie, 300 mg co 4 tygodnie łącznie	
RR [95% CI], wartość p	
Wiek	
<18 lat	0,45 [0,15; 1,38], p>0,05
od 18 do <40 lat	0,17 [0,09; 0,34], p<0,001
od 40 do <65 lat	0,14 [0,09; 0,22], p<0,001
≥65 lat	0 [0; 0,03], p<0,001
Płeć	
Żeńska	0,18 [0,11; 0,27], p<0,001
Męska	0,13 [0,06; 0,26], p<0,001
Masa ciała	
<50 kg	b.d.
od 50 kg do <75 kg	0,15 [0,08; 0,27], p<0,001
od 75 kg do <100 kg	0,16 [0,09; 0,29], p<0,001
≥100 kg	0,21 [0,09; 0,49], p<0,001
BMI	
<18,5 kg/m <sup>2</sup>	b.d.
18,5 do <25 kg/m <sup>2</sup>	0,14 [0,06; 0,34], p<0,001
25 do <30 kg/m <sup>2</sup>	0,18 [0,10; 0,32], p<0,001
≥30 kg/m <sup>2</sup>	0,15 [0,08; 0,29], p<0,001
HAE	
Typu I	0,17 [0,11; 0,24], p<0,001
Typu II	0,32 [0,09; 1,13], p>0,05
Stopień ataków HAE	
1 do <2 ataków/miesiąc	0,27 [0,10; 0,73], p<0,05

LANA, dawka 150 mg co 4 tygodnie, 300 mg co 2 tygodnie, 300 mg co 4 tygodnie łącznie	
2 do <3 ataków/miesiąc	0,15 [0,08; 0,29], p<0,001
≥3 ataki/miesiąc	0,15 [0,10; 0,24], p<0,001
Wcześniejsze stosowanie LTP	
C1-INH	0,19 [0,11; 0,31], p<0,001
Terapia doustna	b.d. *
C1-INH i terapia doustna	b.d. *
Brak	0,17 [0,10; 0,30], p<0,001
Ataki w obrębie krtani	
Obecne	0,18 [0,12; 0,28], p<0,001
Brak	0,14 [0,07; 0,29], p<0,001

LANA - lanadelumab; BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); LTP - profilaktyka długoterminowa (ang. *long-term prophylaxis*); HAE - obrzęk naczynioruchowy (ang. *hereditary angioedema*).

W abstraktach Banerji 2019 oraz Zanichelli 2018 przedstawiono średnią procentową zmianę częstości ataków względem placebo, w wybranych podgrupach: w abstrakcie doniesienia konferencyjnego Banerji 2019 przedstawiono wyniki analiz z uwagi na płeć, w podgrupach wiekowych (<18 lat, 18 do <40 lat, 40 do ≥65 lat) i ze względu na masę ciała (50 do <75 kg, 75 do <100 kg, ≥100 kg), natomiast w doniesieniu konferencyjnym Zanichelli 2018 - w podgrupach wyróżnionych z uwagi na wskaźnik masy ciała (prawidłowa - 18,5 do <25 kg/m<sup>2</sup>, nadwaga - 25 do <30 kg/m<sup>2</sup> i otyłość - >30 kg/m<sup>2</sup>).

Tab. 131. Średnia procentowa zmiana częstości ataków HAE w podgrupach w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres po randomizacji).

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie, N=27	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie, N=29	Placebo, N=41
BMI 18,5 do <25 kg/m <sup>2</sup>			
n	6	2	12
Średnia częstość/miesiąc	0,11	0,25	1,77
BMI 25 do <30 kg/m <sup>2</sup>			
n	10	12	13
Średnia [95% CI] <sup>1,2</sup>	0,36	0,68	2,29
BMI >30 kg/m <sup>2</sup>			
n	9	8	11
Średnia [95% CI] <sup>1,2</sup>	0,23	0,62	2,35

LANA - lanadelumab; BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*).

Tab. 132. Porównanie średniej procentowej zmiany częstości ataków HAE w podgrupach w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres po randomizacji).

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo
Średnia procentowa zmiana [95% CI], wartość p	Średnia procentowa zmiana [95% CI], wartość p
Kobiety	
-90,3 (b.d.)	-82,4% (b.d.)



LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo
<b>Mężczyźni</b>	
-85,8% (b.d.)	-69,6% (b.d.)
<b>Wiek &lt;18 lat</b>	
-62,3% (b.d.)	-20,5% (b.d.)
<b>Wiek od 18 do &lt;40 lat</b>	
-84,5% (b.d.)	-80,3% (b.d.)
<b>Wiek od 40 do &lt;65 lat</b>	
-89,8% (b.d.)	-71,5% (b.d.)
<b>Masa ciała od 50 do &lt;75 kg</b>	
-93,1% (b.d.)	-78,4% (b.d.)
<b>Masa ciała od 75 do &lt;100 kg</b>	
-84,0% (b.d.)	-74,0% (b.d.)
<b>Masa ciała ≥100 kg</b>	
-82,7% (b.d.)	-61,3% (b.d.)
<b>Prawidłowe BMI - 18,5 do &lt;25 kg/m<sup>2</sup></b>	
-93,8 [-99,3%; -48,2%] p=0,010	-86,1% [-96,5%; -45,4%] p=0,005
<b>Nadwaga, BMI od 23 do &lt;30 25 kg/m<sup>2</sup></b>	
-84,4% [-93,5%; -62,4%] p<0,001	-70,3% [-84,3%; -43,7%] p<0,001
<b>Otyłość, BMI &gt;30 25 kg/m<sup>2</sup></b>	
-90,1% [-96,7%; -69,8%] p<0,001	-73,5% [-86,9%; -46,4%] p<0,001

LANA - lanadelumab; BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); b.d. - brak danych.

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

Tab. 133. Średnia liczba ataków HAE w podgrupach z uwzględnieniem regionu geograficznego w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres po randomizacji).

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie, N=27	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie, N=29	Placebo, N=41
Średnia [95% CI] <sup>1</sup>	0,26 [0,15; 0,47]	0,55 [0,37; 0,81]	1,99 [1,65; 2,39]

LANA - lanadelumab; <sup>1</sup> średnia modelowana; liczba ataków w miesiącu (w ciągu 4 tygodni).

Tab. 134. Porównanie średniej liczby ataków HAE w podgrupach z uwzględnieniem regionu geograficznego w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres po randomizacji).

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo		LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo	
MD [95% CI], wartość p <sup>1</sup>	RR [95% CI], wartość p <sup>1</sup>	MD [95% CI], wartość p <sup>1</sup>	RR [95% CI], wartość p <sup>1</sup>
-1,72 [-2,11; -1,33] p<0,001	0,13 [0,07; 0,24] p<0,001	-1,44 [-1,85; -1,03] p<0,001	0,27 [0,18; 0,42] p<0,001



LANA - lanadelumab; <sup>1</sup> wyniki modelu regresji Poissona uwzględniającego nadmierne rozproszenie, z grupą leczenia oraz znormalizowaną wyjściową częstością ataków jako efektami stałymi oraz logarytmem czasu obserwacji dla każdego chorego jako zmienną przesunięcia (offset).

### 9.7.3. Średnia liczba ataków HAE - analiza TPA

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

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

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

Tab. 135. Porównanie średniej liczby ataków HAE (analiza TPA) w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres po randomizacji).

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo
RR [95% CI], wartość $p$ <sup>1</sup>	RR [95% CI], wartość $p$ <sup>1</sup>
0,317 [0,121; 0,831] $p=0,020$	0,495 [0,277; 0,886] $p=0,018$

LANA - lanadelumab.

#### 9.7.3.1. Leczenie ratunkowe stosowane w czasie ataku HAE

W suplemencie publikacji Banerji 2018 zamieszczono informacje na temat leczenia na żądanie stosowanego w czasie ataków HAE w okresie leczenia (od 0 do 182 dnia).

Tab. 136. Leczenie ratunkowe stosowane w czasie ataku HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres po randomizacji).

	LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie	LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie	Placebo
<b>Ekalantyd</b>			
n/N, (%)	0/27 (0%)	6/29 (20,7%)	5/41 (12,2%)
Liczba ataków, n	0	18	12
<b>Ikatybant</b>			
n/N, (%)	10/27 (37,0%)	11/29 (37,9%)	27/41 (65,9%)
Liczba ataków, n	20	69	172
<b>C1-INH osoczopochodny/nanofiltrowany</b>			
n/N, (%)	6/27 (22,2%)	4/29 (13,8%)	27/41 (65,9%)
Liczba ataków, n	26	7	362
<b>C1-INH nanofiltrowany</b>			
n/N, (%)	4/27 (14,8%)	2/29 (6,9%)	8/41 (19,5%)
Liczba ataków, n	12	2	141
<b>C1-INH osoczopochodny</b>			
n/N, (%)	3/27 (11,1%)	2/29 (6,9%)	21/41 (51,2%)
Liczba ataków, n	14	5	223
<b>C1-INH rekombinowany</b>			
n/N, (%)	0/27 (0%)	1/29 (3,4%)	0/41 (0%)
Liczba ataków, n	0	1	0

LANA - lanadelumab.

Tab. 137. Porównanie średniej liczby ataków HAE w podgrupach w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres po randomizacji).

LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo		LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo	
RR [95% CI], wartość p *	RD [95% CI], wartość p *	RR [95% CI], wartość p *	RD [95% CI], wartość p *
<b>Ekalantyd</b>			
0,14 [0,01; 2,37] p=0,1714	-0,12 [-0,24; -0,01] p=0,0347	1,70 [0,57; 5,03] p=0,3407	0,08 [-0,09; 0,26] p=0,3503
<b>Ikatybant</b>			
0,56 [0,33; 0,96] p=0,0363	-0,29 [-0,52; -0,06] NNT=4 [2; 19] p=0,0153	0,53 [0,34; 0,96] p=0,0358	-0,28 [-0,51; -0,05] NNT=4 [2; 20] p=0,0167
<b>C1-INH osoczopochodny/nanofiltrowany</b>			
0,34 [0,16; 0,71] p=0,0040	-0,44 [-0,65; -0,22] NNT=3 [2; 5] p<0,0001	0,21 [0,08; 0,53] p=0,0011	-0,52 [-0,71; -0,33] NNT=2 [2; 4] p<0,0001
<b>C1-INH nanofiltrowany</b>			
0,76 [0,25; 2,28] p=0,6228	-0,05 [-0,23; 0,13] p=0,6105	0,35 [0,08; 1,54] p=0,1669	-0,13 [-0,28; 0,03] p=0,1047
<b>C1-INH osoczopochodny</b>			
0,22 [0,77; 0,66] p=0,0069	-0,40 [-0,59; -0,21] NNT=3 [2; 5] p<0,0001	0,13 [0,03; 0,53] p=0,0041	-0,44 [-0,62; -0,26] NNT=3 [2; 4] p<0,0001
<b>C1-INH rekombinowany</b>			



LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie vs placebo		LANA w dawce 300 mg co 4 tygodnie vs placebo	
b.d.	b.d.	4,20 [0,18; 99,61] p=0,3743	0,03 [-0,05; 0,12] p=0,4244

LANA - lanadelumab; b.d. - brak danych; \* obliczono na podstawie dostępnych danych.

## 9.7.4. Całkowita liczba ataków obserwowanych w badaniu HELP

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

Tab. 138. Liczba odnotowanych ataków HAE w trakcie leczenia (od 0 do 182 dnia) w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.

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

LANA - lanadelumab.



## 9.8. Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja
<b>Publikacje pełnotekstowe</b>	
HELP	Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA et al; HELP Investigators. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA</i> . 2018;320(20):2108-2121.
	Lumry WR, Weller K, Magerl M et al; HELP Study Investigators. Impact of lanadelumab on health-related quality of life in patients with hereditary angioedema in the HELP study. <i>Allergy</i> . 2021 Apr;76(4):1188-1198.
	Johnston DT, Busse PJ, Riedl MA et al; HELP Study Investigators. Effectiveness of lanadelumab for preventing hereditary angioedema attacks: Subgroup analyses from the HELP study. <i>Clin Exp Allergy</i> . 2021 Oct;51(10):1391-1395.
	Riedl MA, Maurer M, Bernstein JA et al; HELP Investigators. Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema attacks. <i>Allergy</i> . 2020 Nov;75(11):2879-2887.
HELP OLE	Riedl MA, Bernstein JA, Craig T et al. An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema: design of the <i>HELP</i> study extension. <i>Clin Transl Allergy</i> . 2017;7:36.
	Banerji A, Bernstein JA, Johnston DT et al; HELP OLE Investigators. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study. <i>Allergy</i> . 2022 Mar;77(3):979-990.
	Lumry WR, Maurer M, Weller K, Riedl MA, Watt M, Yu M, Devercelli G, Meunier J, Banerji A; HELP OLE Study Group. Long-term lanadelumab treatment improves health-related quality of life in patients with hereditary angioedema. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> . 2023 Jul;131(1):101-108.e3.
DX-2930-02	Banerji A, Busse P, Shennak M et al. Inhibiting plasma kallikrein for hereditary angioedema prophylaxis. <i>N Engl J Med</i> . 2017;376(8):717-728
<b>Doniesienia konferencyjne</b>	
Banerji 2018a	Banerji A, Riedl M, Zurwa B et al. Lanadelumab 300 mg every 2 weeks effectively prevented hereditary angioedema attacks in <i>HELP</i> study. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2018; 12: S1-S17 (A152)
Banerji 2019	Banerji A, Manning ME, Martines-Saguer I et al. 124. Subgrup Analyses From the Phase 2 <i>HELP</i> Study of Lanadelumab for the Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2019; AB42
Banerji 2020	Banerji A, Riedl M, Tachdjian R et al. Consistent Reduction in HAE Attack Rate with Lanadelumab Regardless Of Baseline Attack Frequency: Interim Findings From the Phase 3 <i>HELP</i> Study Open Label Extension (OLE). <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . 2020;145(2):AB103. doi:10.1016/j.jaci.2019.12.622.
Banerji 2020a	Banerji A, Hao J, Yu M et al. Long-term efficacy and safety of lanadelumab: final results from the help open-label extension study. <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> 2020 Vol. 125 Issue 5: S21
Banerji 2021	Banerji A, Riedl M, Tachdjian R et al. Long-term efficacy and safety of lanadelumab by baseline attack rates in hereditary angioedema. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 2021 Vol. 147 Issue 2 Pages AB24.
Busse 2019	Busse PJ, Tachdijan R, Martinez-Saguer I et al. 129. Efficacy and safety of lanadelumab for prophylactic treatment in adolescents with hereditary angioedema (HAE). <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2019; AB42
Busse 2020	Busse P, Tachdjian R, Longhurst H et al. Long-term Efficacy and Safety of Lanadelumab for Prophylactic Treatment in Adolescent Patients with Hereditary Angioedema (HAE). <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . 2020;145(2):AB103. doi:10.1016/j.jaci.2019.12.623.
Bernstein 2018	Bernstein JA, Banerji A, Schranz J et al. Lanadelumab reduces high morbidity attacks in patients with hereditary angioedema (HAE): results from the phase 3 <i>HELP</i> study. <i>Allergy</i> 2018; 73( S105): 134-335 (0524)



Kod badania	Referencja
Cicardi 2019	Cicardi M et al. Lanadelumab Prophylaxis Reduces Breakthrough Hereditary Angioedema Attacks and the Need for Rescue Medication: Findings From the Phase 3 HELP Study. Presented at the 2019 European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Congress, 1-5 June 2019, Lisbon, Portugal
Craig 2022	Craig T, Tachfjian R, Berstein J et al. Long-term efficacy, safety, and quality of life with lanadelumab treatment in adolescents with hereditary angioedema. <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> , 2022, 129(5): S28.
Jacobs 2019	Jacobs JS, Bernstein J, Davis-Lorton M et al. Increased Response to Higher Dose Lanadelumab in Hereditary Angioedema Patients: Exploratory Findings From the HELP and HELP OLE Studies. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2019; 143 (2): (114).
Jain 2019	Jain G, Sussman G, Lumry WR et al. Lanadelumab improves health-related quality of life in patients with hereditary angioedema (HAE): Findings from the HELP study. <i>Allergy Asthma Clin Immunol</i> 2019; 15
Johnston 2018	Johnston DT, Anderseon JT, Schranz J et al. Efficacy of lanadelumab in patients switching from long-term prophylaxis with C1-inhibitor (C1-INH): results from the phase 3 HELP Study. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2018; 141(2): AB47(150)
Johnston 2018a	Johnston D, Banerji A, Riedl M et al. Lanadelumab safety and immunogenicity: results from the phase 3 HELP study. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2018;121:S36 (P166).
Lumry 2018	Lumry W, Busse P, Lu P et al. Subcutaneous Self-Administration of Lanadelumab for Prophylactic Treatment in Patients with Hereditary Angioedema (HAE). <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 121 (2018) S22-S62 (P352).
Lumry 2019	Lumry W, Maurer M, Magerl M et al. P156 LONG-TERM LANADELUMAB TREATMENT IMPROVES HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE: HELP OPEN-LABEL EXTENSION STUDY INTERIM FINDINGS. <i>Annals of Allergy, Asthma &amp; Immunology</i> . 2019;123(5):S29. doi:10.1016/j.anai.2019.08.260.
Maurer 2018	Maurer M, Gierer S, Hebert J et al. Lanadelumab is highly efficacious at steady-state in hereditary angioedema (HAE): Results of the phase 3 HELP study. <i>Allergy</i> 2018; 73(S105): 134-335 (0525).
Maurer 2018a	Maurer M, Davis-Lorton M, Schranz J et al. High responder rates in lanadelumab-treated patients in the phase 3 HELP study. <i>Allergy</i> August 2018; 73(S105): 134-335 (0526)
Maurer 2019	Maurer M et al. Lanadelumab Demonstrates Rapid and Sustained Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: Findings From the HELP Study. Presented at the 2019 European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Congress, 1-5 June 2019, Lisbon, Portugal, poster nr PD0369.
Maurer 2021	Maurer M, Bernstein JA, Jacobs J et al. Long-term prevention of attacks with lanadelumab across subgroups of patients with hereditary angioedema (HAE): Final results from the HELP open-label extension study. <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2021, 76(SUPPL 110): 10.
Paes 2021	Paes K, Bernstein J, Longhurst H 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. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2021, 147(2): AB145.
Riedl 2019	Riedl MA, Anderson JT, Cicardi M et al. Efficacy of Lanadelumab in Hereditary Angioedema Patients Switching From C1 Inhibitor Long-Term Prophylaxis: Interim Results From the HELP Open-Label Extension Study. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2019; 143 (2): AB3 (112).
Riedl 2020	Riedl M, Johnston D, Lumry W et al. Attack-Free Status of Patients With Hereditary Angioedema (HAE) During Extended Treatment With Lanadelumab in the HELP OLE Study. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . 2020;145(2):AB104. doi:10.1016/j.jaci.2019.12.626.
Riedl 2020a	Riedl M, Johnston D, Lumry W et al. Attack-free status during extended treatment with lanadelumab for hereditary angioedema: help ole study final results. <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> 2020, 125(5): S23.
Riedl 2021	Riedl M, Bernstein J, Anderson J et al. Attack-free status in the help ole: long-term lanadelumab prophylactic treatment for 12 months or longer. <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> , 2021, 127(5): S29
Staubach 2019	Staubach P et al. Use of Short-term Prophylaxis During Treatment With Lanadelumab Does Not Impact the Risk of an Attack: Analysis of Data From the HELP Study and HELP OLE.

Kod badania	Referencja
	Presented at the 2019 European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Congress, 1-5 June 2019, Lisbon, Portugal
Tachdjian 2018	Tachdjian R, Anderson J, Busse P et al. Lanadelumab efficacy after switching from placebo: results from the <i>HELP</i> and <i>HELP</i> Open-Label Extension studies. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2018; 121: S22-S62 (P171).
Zanichelli 2018	Zanichelli A, Hebert J, Soters D et al. 1429. Efficacy of Lanadelumab in patients with HAE is independent of body mass index: Findings from the <i>HELP</i> study.
<b>Badania dotyczące skuteczności praktycznej</b>	
Bernstein 2024	Bernstein J, Betschel S, Busse P et al. Long-Term Effectiveness and Safety of Lanadelumab in Patients With Hereditary Angioedema From the United States and Canada: Final Data From the EMPOWER Study. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2024, 153(2): AB242.
Bouillet 2020	Bouillet L, Boccon-Gibod I, Launay D et al. Effectiveness of lanadelumab in the real-world setting: Findings from a temporary authorization of use (ATU) in France for the treatment of hereditary angioedema type 1/2." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2020, 75(SUPPL 109): 87.
Busse 2022	Busse P, Zaragoza-Urdaz R, Betschel S et al. Impact of lanadelumab on patient-reported outcomes in hereditary angioedema in the US and Canada: Interim findings from the EMPOWER Study. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2022, 149(2): AB166.
Buttgereit 2021	Buttgereit T, Vera C, Weller K et al. Lanadelumab Efficacy, Safety, and Injection Interval Extension in HAE: A Real-Life Study. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice</i> , 2021, 9(10): 3744-3751.
Dorr 2021	Dorr AD, Chopra C, Coulter T et al. Lanadelumab for the prevention of hereditary angioedema attacks: A real world UK perspective." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2021, 76(SUPPL 110): 647-648.
Latysheva 2023	Latysheva EA, Manto IA, Aleshina LV et al. Preliminary results of a non-interventional single-center study evaluating the efficacy of long-term use of lanadelumab in routine clinical practice in the Russian Federation." <i>Russian Journal of Allergy</i> , 2023, 20(2): 164-176
Kucharczyk 2024	Kucharczyk A, Matuszewski T, Kurowski M et al. Real-world Treatment Outcomes of Lanadelumab in the Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: an Interim Analysis of a Polish, Prospective, Multicenter, Observational Study (CHOPIN)." <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2024, 153(2): AB9.
Martinez-Sa-guer 2020a	Martinez Sagner I, Escuriola Ettingshausen C, Gutowski Z et al. Prophylactic therapy with lanadelumab in patients with clinically severe HAE-C1-INH-real life data. <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2020, 75(SUPPL 109): 435.
Soteres 2023	Soteres D, Bernstein J, Kanarek H et al. Real-World Effectiveness of Lanadelumab in Patients With Normal C1-Inhibitor Hereditary Angioedema: A Multicenter Chart Review. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2023, 151(2): AB138.
Tachdjian 2024	Tachdjian R, Banerji A, Busse P et al. Lanadelumab Effectiveness and Safety in Adolescent Patients With Hereditary Angioedema Aged 12 to <18 Years: Pooled Results From the Real-World ENABLE and EMPOWER Studies. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2024, 153(2): AB78.



## 9.9. Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Craig 2020	Craig T et al. Quality of life of hereditary angioedema (HAE) patients with depression or anxiety receiving lanadelumab. <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> , 2020, 125(5): S25.	Doniesienie prezentuje informacje, które zostały już opisane, nie wnosi więc nowych danych do analizy.
Craig 2022	Craig TJ, Zaragoza-Urdaz RH et al; HELP and HELP OLE Study Investigators. Effectiveness and safety of lanadelumab in ethnic and racial minority subgroups of patients with hereditary angioedema: results from phase 3 studies. <i>Allergy Asthma Clin Immunol</i> . 2022 Sep 24;18(1):85. doi: 10.1186/s13223-022-00721-y. PMID: 36153561; PMCID: PMC9508782.	Nieodpowiednia populacja, skuteczność i bezpieczeństwo w podgrupach ze względu na mniejszość etniczną i rasę
Craig 2022a	Craig T, Zaragoza-Urdaz R, Anderson J et al. Response to lanadelumab is not affected by race and ethnicity: findings from phase 3 studies. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2021, 147(2): AB21.	Nieodpowiednia populacja, skuteczność i bezpieczeństwo w podgrupach ze względu na mniejszość etniczną i rasę
Gangon 2019	Gagnon R, Cicardi M, Shennak M et al. A63 Lanadelumab inhibition of plasma kallikrein activity for effective HAE prophylaxis. <i>Allergy, Asthma &amp; Clinical Immunology</i> . 2019;15(1):10. doi:10.1186/s13223-019-0322-9.	Ocena farmakokinetyczna, nieodpowiednie punkty końcowe
Hebert 2019	Hebert J, Banerji A, Bernstein JA et al. A66 Efficacy and safety of lanadelumab for prevention of hereditary angioedema attacks: results from the phase 3 HELP Study. <i>Allergy, Asthma &amp; Clinical Immunology</i> . 2019;15(1):10. doi:10.1186/s13223-019-0322-9.	Doniesienie prezentuje informacje, które zostały już opisane w głównej publikacji do badania HELP, lub w dodatkowych doniesieniach konferencyjnych, nie wnosi więc nowych danych do analizy.
Johnston 2019	Johnston D, Banerji A, Nurse C et al. P158 LONG-TERM SAFETY OF LANADELUMAB IN HEREDITARY ANGIOEDEMA (HAE): INTERIM RESULTS FROM THE HELP OLE STUDY. <i>Annals of Allergy, Asthma &amp; Immunology</i> . 2019;123(5):S30. Doi:10.1016/j.anai.2019.08.262.	Doniesienie prezentuje informacje, które zostały już opisane, nie wnosi więc nowych danych do analizy.
Kapoor 2019	Kapoor A, Zhou Z, Sexton D et al. O28 Functional C1-Esterase inhibitor and complement protein 4 levels were not altered by lanadelumab treatment in HAE patients in the phase 3 HELP study. <i>Allergy, Asthma &amp; Clinical Immunology</i> . 2019;15(4):45. doi:10.1186/s13223-019-0355-0.	Ocena farmakokinetyczna, nieodpowiednie punkty końcowe
Katellaris 2022	Katellaris CH, Longhurst HJ, Banerji A et al. Lanadelumab efficacy and safety regardless of baseline attack rate in patients with previous longterm prophylaxis of hereditary angioedema: a post hoc subanalysis of help ole. <i>Internal Medicine Journal</i> , 2022, 52: 27-28.	Doniesienie prezentuje informacje, które zostały już opisane, nie wnosi więc nowych danych do analizy.
Kiani-Alikhan 2020	Kiani-Alikhan S, Reidl M, Bernstein JA et al. Efficacy of lanadelumab is durable over time: findings from the HELP Study and HELP OLE. <i>Allergy</i> , 2020, 75(SUPPL 109): 59.	Doniesienie prezentuje informacje, które zostały już opisane, nie wnosi więc nowych danych do analizy.
Lumry 2018	Lumry WR, Weller K, Magerl M et al. Lanadelumab markedly improves health-related quality of life in hereditary angioedema patients in the HELP study. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2018; 141(2):AB47.	Doniesienie przedstawia informacje odnośnie jakości życia, które już zostały opisane, nie wnosi więc nowych danych do analizy.
Lumry 2022	Lumry W, Johnston D, Riedl M et al. Lanadelumab efficacy and safety after switching from androgens: analysis of the	Doniesienie przedstawia informacje odnośnie jakości życia, które już zostały

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	phase 3 HELP and HELP OLE studies for hereditary angioedema." Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2022, 149(2): AB166.	opisane, nie wnosi więc nowych danych do analizy.
Magerl 2019	Magerl M. Efficacy and Safety Outcomes for Switching to Lanadelumab From Prior Long-term Prophylaxis: Findings From an Interim Analysis of the HELP OLE Study. Presented at the 2019 European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Congress, 1-5 June 2019, Lisbon, Portugal	Nieodpowiedni punkt końcowy
Magerl 2021	Magerl M, Johnston DT, Lumry WR 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, 2021, 76(SUPPL 110): 620.	Nieodpowiedni punkt końcowy
Mansour 2023	Mansour E, Bernstein J, Riedl M et al. Lanadelumab safety and efficacy in hereditary angioedema after switching from prior long-term prophylaxis: analysis from the HELP OLE study. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2023, 78: 12	Nieodpowiednia populacja
Maurer 2020	Maurer M, Lumry WR, Li HH et al. Lanadelumab is well-tolerated and effective across patient subgroups: Findings from the HELP open-label extension study." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2020, 75(SUPPL 109): 60.	Doniesienie przedstawia informacje odnośnie jakości życia, które już zostały opisane, nie wnosi więc nowych danych do analizy.
Paes 2020	Paes K, Craig T, Bernstein J, Longhurst H et al. Efficacy of Lanadelumab in Hereditary Angioedema Patients With and Without Prior Long-Term Prophylaxis Use: Interim Results From the HELP Open-Label Extension Study. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2020;145(2):AB102. doi:10.1016/j.jaci.2019.12.620.	Doniesienie przedstawia informacje odnośnie jakości życia, które już zostały opisane, nie wnosi więc nowych danych do analizy.
Riedl 2018	Riedl M, Bernsterin J, Yang W et al. Lanadelumab reduces HAE attack rate: interim findings from the HELP Open-Label Extension Study. Ann Allergy Asthma Immunol 121 (2018) S22-S62 (P168).	Doniesienie przedstawia informacje odnośnie jakości życia, które już zostały opisane, nie wnosi więc nowych danych do analizy.
Riedl 2019a	Riedl M, Cicardi M, Hao J et al. P159 LONG-TERM EFFICACY OF LANADELUMAB: INTERIM RESULTS FROM THE HELP OPEN-LABEL EXTENSION STUDY. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2019;123(5):S30-S31. doi:10.1016/j.anai.2019.08.263.	Doniesienie przedstawia informacje odnośnie jakości życia, które już zostały opisane, nie wnosi więc nowych danych do analizy.
Sexton 2019	Sexton DJ, Brown NJ, Lumry WR et al. Lanadelumab And Cardiovascular Risk: Findings From The Phase 3 HELP Study. J Allergy Clin Immunol 2019; 143(2):AB45.	Ocena ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych podczas terapii lanadelumabem w ramach badania HELP; wyniki przedstawiono łącznie dla wszystkich grup lanadelumabu i nie ma możliwości wyróżnienia grup uwzględnianych w niniejszej analizie
Sexton 2023	Sexton D, Li B, Choudhry Z et al. Plasma proteomic analyses from patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency before and following lanadelumab treatment." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2023, 78: 293.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Wang 2019	Wang Y, Marier J-F, Kassir N, Gosselin NH, Martin P. Exposure-Response Analyses of Lanadelumab in Patients with Hereditary Angioedema. J Allergy Clin Immunol 2019; 143(2):AB40.	Ocena farmakokinetyczna, nieodpowiednie punkty końcowe



Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Watt 2021	Watt M, maurer M, Devercelli G et al. Long-term Impact of Lanadelumab on Patients with Hereditary Angioedema (HAE) Type 1/2: Patient Reported Outcome (PRO) Findings from the HELP Open-label Extension Study (OLE). <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2021, 147(2): AB24.	Ocena farmakokinetyczna, nieodpowiednie punkty końcowe
Watt 2022	Watt M, Devercelli G, Lumry W et al. SUSTAINED IMPROVEMENT IN HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE WITH CONTINUED LANADELUMAB TREATMENT IN HEREDITARY ANGIOEDEMA." <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> , 2022, 129(5): S27.	Doniesienie przedstawia informacje odnośnie jakości życia, które już zostały opisane, nie wnosi więc nowych danych do analizy.

## 9.10. Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych

Kod badania	Referencja
Hwang 2019	Hwang G, Johri A, Ng S et al. A review of kallikrein inhibitor lanadelumab in hereditary angioedema. <i>Immunotherapy</i> 2019; 11(11):937-944
Nicola 2019	Nicola S, Rolla G, Brussino L. Breakthroughs in hereditary angioedema management: A systematic review of approved drugs and those under research. <i>Drugs Context</i> 2019; 8.
Syed 2019	Syed Y Y. Lanadelumab: A Review in Hereditary Angioedema. <i>Drugs</i> 2019; 79(16):1777-1784.
Beard 2022	Beard N, Frese M, Smertina E et al. Interventions for the long-term prevention of hereditary angioedema attacks. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2022 Nov 3;11(11):CD013403.

## 9.11. Zestawienie odrzuconych badań wtórnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Betschel 2023	Betschel SD, Banerji A, Busse PJ et al. Hereditary Angioedema: A Review of the Current and Evolving Treatment Landscape. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2023 Aug;11(8):2315-2325.	Brak znamion przeglądu systematycznego
Bova 2019	Bova M, Valerieva A, Wu M A et al. Lanadelumab injection treatment for the prevention of hereditary angioedema (HAE): Design, development and place in therapy. <i>Drug Des Devel Ther</i> 2019; 13:3635-3646.	Brak znamion przeglądu systematycznego
Busse 2018	Busse PJ, Farkas H, Banerji A et al. Lanadelumab for the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema with C1 Inhibitor Deficiency: A Review of Preclinical and Phase I Studies. <i>BioDrugs</i> 2018	Brak znamion przeglądu systematycznego
Caballero 2021	Caballero T. Treatment of Hereditary Angioedema. <i>J Investig Allergol Clin Immunol.</i> 2021 Feb;31(1):1-16.	Brak znamion przeglądu systematycznego
Chong-Neto 2023	Chong-Neto HJ. A narrative review of recent literature of the quality of life in hereditary angioedema patients. <i>World Allergy Organ J.</i> 2023 Mar 20;16(3):100758.	Brak znamion przeglądu systematycznego
Farkas 2023	Farkas H, Balla Z. A safety review of prophylaxis drugs for adolescent patients with hereditary angioedema. <i>Expert Opinion on Drug Safety</i> , 2023, 22(7), 549-561.	Brak znamion przeglądu systematycznego
Grumach 2023	Grumach AS, Gadir N, Kessel A et al. Current challenges and future opportunities in patient-focused management of hereditary angioedema: A narrative review. <i>Clin Transl Allergy.</i> 2023 May;13(5):e12243.	Nie spełnia kryteriów kwalifikacji ani nie spełnia kryteriów Cook'a
Valerieva 2019	Valerieva A, Senter R, Wu M A et al. Lanadelumab for the prevention of attacks in hereditary angioedema. <i>Expert Rev Clin Immunol</i> 2019; 15(12):1239-1248.	Brak znamion przeglądu systematycznego
Watt 2023	Watt M, Malmenäs M, Romanus D et al. Network meta-analysis for indirect comparison of lanadelumab and berotralstat for the treatment of hereditary angioedema. <i>J Comp Eff Res.</i> 2023 Jun;12(6):e220188.	Nieodpowiedni komparator
Wedi 2019	Wedi B. Lanadelumab to treat hereditary angioedema. <i>Drugs of Today</i> 2019; 55(7):439-448.	Brak znamion przeglądu systematycznego
Wu 2019	Wu M A. Lanadelumab for the treatment of hereditary angioedema. <i>Expert Opin Biol Ther</i> 2019; 19(12):1233-1245.	Brak znamion przeglądu systematycznego



Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Yeich 2023	Yeich A, Elhatw A, Ashoor Z et al. Safety of medications for hereditary angioedema during pregnancy and lactation. Expert Opin Drug Saf. 2023 Jan;22(1):17-24.	Brak znamion przeglądu systematycznego

## 9.12. Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 13.03.2024 r.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2, 9.1
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.2
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi	
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.2
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 9.1
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.1
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.2
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4.2
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	



## Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania - schemat wyszukiwania według AESTMO w 2020 roku (PRISMA).....	28
Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania - aktualizacja wyszukiwania od 2020 roku włącznie do daty ostatniego wyszukiwania (13.03.2024 r.) (PRISMA).....	29
Ryc. 3. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w całkowitych i domenowych wynikach AE-QoL od dnia 0. do 182. w grupie leczonej lanadelumabem ogółem). * $p < 0,05$ ; ** $p < 0,01$ . Linia przerywana wskazuje minimalną klinicznie istotną różnicę (-6) w całkowitym wyniku AE-QoL (Lumry 2023).....	104
Ryc. 4. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w całkowitych i domenowych wynikach AE-QoL od dnia 0 do 182 w poszczególnych grupach leczonych lanadelumabem w porównaniu z grupą placebo. * $p < 0,05$ ; ** $p < 0,01$ . Linia przerywana wskazuje minimalną klinicznie istotną różnicę (-6) w całkowitym wyniku AE-QoL (Lumry 2023). .....	105
Ryc. 5. Średnie całkowite wyniki kwestionariusza AE-QoL podczas leczenia lanadelumabem u pacjentów z HAE w badaniu CHOPIN (Kucharczyk 2024). .....	125
Ryc. 6. Średni wynik testu kontroli obrzęku naczynioruchowego (AECT) względem poziomu wyjściowego podczas leczenia lanadelumabem w badaniu CHOPIN (Kucharczyk 2024).....	126
Ryc. 7. Średni wynik kwestionariusza WPAI-GH względem poziomu wyjściowego podczas leczenia lanadelumabem w badaniu CHOPIN (Kucharczyk 2024).....	127

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	20
Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego. ....	22
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).....	25
Tab. 4. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. ....	32
Tab. 5. Przepływ pacjentów w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.....	39
Tab. 6. Podsumowanie interwencji stosowanych w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.....	40
Tab. 7. Podsumowanie interwencji stosowanych w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP OLE.....	41
Tab. 8. Przepływ pacjentów w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie DX-2930-02. ....	43
Tab. 9. Podsumowanie interwencji stosowanych w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie DX-2930-02.....	44
Tab. 10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.....	45
Tab. 11. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego - cd. ....	46
Tab. 12. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy. ....	49
Tab. 13. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy. ....	51
Tab. 14. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania włączonego do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	53
Tab. 15. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania włączonego do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP OLE. ....	54
Tab. 16. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania włączonego do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie DX-2930-02.....	55
Tab. 17. Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów z badania włączonego do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP....	57
Tab. 18. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.....	58
Tab. 19. Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów z badania włączonego do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP OLE (Banerji 2022). ....	59



Tab. 20. Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów z badania włączonego do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie DX-2930-02. ....	61
Tab. 21. Zestawienie punktów końcowych w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	62
Tab. 22. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy. ....	62
Tab. 23. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy. ....	63
Tab. 24. Zestawienie średniej liczby ataków HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	64
Tab. 25. Porównanie średniej liczby ataków HAE pomiędzy pacjentami stosującymi lanadelumab i placebo w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	66
Tab. 26. Zestawienie średniej liczby ataków HAE w zależności od podgrupy w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	66
Tab. 27. Porównanie średniej liczby ataków HAE pomiędzy pacjentami stosującymi lanadelumab i placebo w zależności od podgrupy w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	67
Tab. 28. Zmniejszenie skorygowanej o wartość wyjściową częstości napadów HAE w porównaniu z placebo podczas całego okresu leczenia w podziale na podgrupy w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (Johnston 2021).....	68
Tab. 29. Porównanie średniej procentowej zmiany częstości ataków HAE pomiędzy pacjentami stosującymi lanadelumab i placebo w zależności od podgrupy w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (Banerji 2019). ....	69
Tab. 30. Zestawienie średniej liczby ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	69
Tab. 31. Porównanie średniej liczby ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego pomiędzy pacjentami stosującymi lanadelumab i placebo w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	70
Tab. 32. Zestawienie średniej liczby ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	71
Tab. 33. Porównanie średniej liczby ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego pomiędzy pacjentami stosującymi lanadelumab i placebo w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	72
Tab. 34. Porównanie średniej liczby ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w okresie od 0 do 69 dnia oraz od 70 do 182 dnia badania pomiędzy pacjentami stosującymi lanadelumab i placebo w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	72

Tab. 35. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (n/N, %) w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	73
Tab. 36. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	74
Tab. 37. Odsetek pacjentów bez ataków HAE (n/N, %) w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	76
Tab. 38. Odsetek pacjentów bez ataków HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	77
Tab. 39. Średnia liczba dni bez ataków HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	78
Tab. 40. Odsetek pacjentów z atakami HAE obejmującymi poszczególne obszary ciała w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	78
Tab. 41. Odsetek pacjentów z atakami HAE obejmującymi poszczególne obszary ciała w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	79
Tab. 42. Odsetek pacjentów z atakami HAE (n/N, %) według kategorii nasilenia w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	80
Tab. 43. Odsetek pacjentów z atakami HAE według kategorii nasilenia w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	81
Tab. 44. Średnia liczba ataków HAE zagrażających życiu w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	83
Tab. 45. Średnia liczba ataków HAE zagrażających życiu w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	83
Tab. 46. Odsetek pacjentów stosujących leczenie ratunkowe stosowane w czasie ataków HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	84
Tab. 47. Leczenie ratunkowe stosowane w czasie ataków HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	85
Tab. 48. Częstość leczenia na żądanie stosowanego w czasie ataków HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	85
Tab. 49. Częstość leczenia na żądanie stosowanego w czasie ataków HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	86
Tab. 50. Odsetek pacjentów stosujących leczenie wspomagające w czasie ataków HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	86
Tab. 51. Leczenie wspomagające stosowane w czasie ataku HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	87



Tab. 52. Średni czas trwania ataku HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.....	88
Tab. 53. Porównanie średniego czasu trwania ataku HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.....	88
Tab. 54. Odsetek pacjentów z atakami HAE według czasu trwania w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	89
Tab. 55. Porównanie odsetka pacjentów z atakami HAE według czasu trwania w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	89
Tab. 56. Rutynowe leczenie zapobiegawcze lanadelumabem w profilaktyce przedzabiegowej w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	91
Tab. 57. Średnia liczba ataków w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP OLE (Banerji 2020a). ....	91
Tab. 58. Ocena miesięcznej częstości występowania ataków HAE w podgrupach pacjentów w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP OLE (abstrakty konferencyjne Busse 2020, Banerji 2020, Paes 2021). ....	92
Tab. 59. Średnia liczba ataków wśród pacjentów stosujących bądź nie stosujących leczenia zapobiegawczego w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP OLE (Riedl 2019). ....	94
Tab. 60. Średnia liczba ataków w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu (ciąg dalszy): badanie o akronimie HELP OLE (Jacobs 2019, Tachdijan 2018, Lumry 2018). ....	94
Tab. 61. Wyniki drugorzędowych i trzeciorzędowych punktów końcowych związanych z występującymi atakami HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP OLE (Banerji 2022). ....	96
Tab. 62. Rutynowe leczenie zapobiegawcze w profilaktyce przedzabiegowej w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP OLE (Staubach 2019).....	98
Tab. 63. Średnia liczba ataków HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie DX-2930-02. ....	99
Tab. 64. Odsetek pacjentów bez ataków HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie DX-2930-02. ....	100
Tab. 65. Porównanie odsetka pacjentów bez ataków HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie DX-2930-02. ....	100
Tab. 66. Liczba ataków HAE obejmujących poszczególne obszary ciała w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie DX-2930-02. ....	100
Tab. 67. Zmiana wyniku całkowitego kwestionariusza AE-QoL w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (Banerji 2018).....	102
Tab. 68. Porównanie zmiany wyniku całkowitego kwestionariusza AE-QoL oraz podskali funkcjonowania w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (Banerji 2018). ....	102

Tab. 69. Ryzyko wystąpienia ograniczeń w aktywności w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (Jain 2019).....	103
Tab. 70. Odsetek pacjentów, u których uzyskano klinicznie istotną poprawę (MCID) całkowitego wyniku w skali AE-QoL w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (Lumry 2021). ....	105
Tab. 71. Porównanie odsetka pacjentów z minimalną klinicznie istotną różnicą w wyniku kwestionariusza AE-QoL w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	106
Tab. 72. Ocena jakości życia na podstawie wyniku kwestionariusza AE-QoL w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP OLE (Lumry 2019).....	108
Tab. 73. Ocena jakości życia na podstawie wyniku kwestionariusza AE-QoL od wartości początkowej do wizyty kończącej w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP OLE (Lumry 2023, Banerji 2022). ....	108
Tab. 74. Odsetek pacjentów doświadczających ogólnych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (n/N, %) w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.....	112
Tab. 75. Porównanie odsetka pacjentów doświadczających ogólnych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	113
Tab. 76. Odsetek pacjentów doświadczających TEAE występujących u $\geq 5\%$ pacjentów z łącznej grupy chorych leczonych lanadelumabem (n/N, %) w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	113
Tab. 77. Porównanie odsetka pacjentów doświadczających ogólnych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	114
Tab. 78. Odsetek pacjentów doświadczających poszczególnych TEAE związanych z leczeniem (n/N, %) w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.....	114
Tab. 79. Porównanie odsetka pacjentów doświadczających poszczególnych TEAE związanych z leczeniem w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	115
Tab. 80. Odsetek pacjentów z istotnym klinicznie wysokim APTT (n/N, %) w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	116
Tab. 81. Porównanie odsetka pacjentów doświadczających poszczególnych TEAE związanych z leczeniem w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	116
Tab. 82. Ocena immunogeniczności u pacjentów (n/N, %) w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.....	116
Tab. 83. Porównanie immunogeniczności u pacjentów w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP.....	117

Tab. 84. Ocena profilu bezpieczeństwa w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP OLE (Banerji 2020a, Banerji 2022). .....	118
Tab. 85. Odsetek zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie DX-2930-02.....	121
Tab. 86. Porównanie zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie DX-2930-02.....	121
Tab. 87. Odsetek zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem (TRAE) w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie DX-2930-02.....	122
Tab. 88. Porównanie zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie DX-2930-02.....	122
Tab. 89. Porównanie ciężkiego zdarzenia niepożądanego w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie DX-2930-02. ....	123
Tab. 90. Charakterystyka oraz częstość ataków HAE w badaniu CHOPIN (Kucharczyk 2024). ....	124
Tab. 91. Podsumowanie metodologii badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej lanadelumabu, opublikowanych w czasopismach recenzowanych. ....	129
Tab. 92. Podsumowanie wyników skuteczności lanadelumabu w badaniach obserwacyjnych, opublikowanych w czasopismach recenzowanych. ....	130
Tab. 93. Metodologia i podsumowanie wyników badań skuteczności lanadelumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, opublikowanych w abstraktach konferencyjnych.....	133
Tab. 94. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych pogrupowanych według klasyfikacji układów i narządów zgłaszanych w badaniach podczas stosowania lanadelumabu (ChPL Takhzyro®). ....	137
Tab. 95. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu leczniczego Takhzyro® pogrupowane według daty zgłoszenia (FAERS 2024).....	140
Tab. 96. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu leczniczego Takhzyro® pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów (FAERS 2024).....	140
Tab. 97. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania substancji leczniczej lanadelumab pogrupowane według daty zgłoszenia (Vigibase 2024). ....	140
Tab. 98. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania substancji leczniczej lanadelumab klasyfikacji układów i narządów (Vigibase 2024). ....	141
Tab. 99. Liczba pacjentów z $\geq 2$ atakami HAE/miesiąc podczas okresu wprowadzającego badania HELP. ....	144
Tab. 100. Charakterystyka wyjściowa pacjentów zakwalifikowanych do badania HELP OLE pod względem wyjściowego współczynnika ataków, wyjściowej grupy współczynnika ataków i miejsca głównego ataku (Banerji 2022). ....	144



Tab. 101. Liczba pacjentów z atakami HAE podczas okresu wprowadzającego badania HELP (Paes 2021). .....	145
Tab. 102. Leczenie ratunkowe stosowanie w czasie leczenia ataków HAE podczas okresu wprowadzającego badania HELP (Paes 2021). .....	145
Tab. 103. Podsumowanie skuteczności leczenia lanadelumabem w dawce 300 mg co 2 tygodnie i w dawce 300 mg co 4 tygodnie w porównaniu do placebo w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	153
Tab. 104. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w bazie Medline (PubMed) na dzień 13.03.2024 r. ....	162
Tab. 105. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w bazie Embase na dzień 13.03.2024 r. ..	162
Tab. 106. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w bazie Cochrane na dzień 13.03.2024 r. ....	162
Tab. 107. Kryteria Cooka’a - pytania (Cook 1997). ....	163
Tab. 108. Kryteria Cooka’a - wyniki. ....	163
Tab. 109. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR - pytania (AMSTAR). ....	164
Tab. 110. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR - wyniki (AMSTAR). ....	165
Tab. 111. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. ....	168
Tab. 112. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE - pytania (skala NICE). ....	170
Tab. 113. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE - pytania (skala NICE). ....	170
Tab. 114. Odsetek pacjentów z atakami HAE według częstości ataku na miesiąc w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres wprowadzający). ....	174
Tab. 115. Odsetek pacjentów z atakami HAE obejmującymi poszczególne obszary ciała w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres wprowadzający). ....	175
Tab. 116. Odsetek pacjentów z atakami HAE według czasu trwania w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres wprowadzający). ....	175
Tab. 117. Średnia częstość ataków HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres wprowadzający; Johnston 2018). ....	176
Tab. 118. Średnia częstość ataków HAE w podgrupie pacjentów w wieku $\geq 12$ do $< 18$ lat w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres wprowadzający; Busse 2019). ....	176
Tab. 119. Wewnątrzsobnicze porównanie miesięcznych częstości ataków w okresie stanu stacjonarnego (od 70 do 182 dnia) w porównaniu z okresem od 0 do 69 dnia w	

badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (Riedl 2020). .....	177
Tab. 120. Średni czas trwania ataku HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres wprowadzający). .....	178
Tab. 121. Leczenie ratunkowe stosowane w czasie ataku HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres wprowadzający). .....	179
Tab. 122. Leczenie wspomagające stosowane w czasie ataku HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres wprowadzający). .....	179
Tab. 123. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia w okresie od 0 do 69 dnia w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (Riedl 2020).....	180
Tab. 124. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia w okresie od 70 do 182 dnia w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (Riedl 2020).....	181
Tab. 125. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia występujących u $\geq 5\%$ pacjentów w okresie od 0 do 69 dnia i od 70 do 182 dnia w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (Riedl 2020). .....	181
Tab. 126. Średnia liczba ataków HAE w podgrupach w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres po randomizacji).....	183
Tab. 127. Porównanie średniej liczby ataków HAE w podgrupach w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres po randomizacji).....	183
Tab. 128. Zmniejszenie skorygowanej o wartość wyjściową częstości napadów HAE w porównaniu z placebo podczas całego okresu leczenia w podziale na podgrupy w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (Johnston 2021).....	184
Tab. 129. Zmniejszenie częstości napadów HAE w porównaniu z placebo u pacjentów, którzy otrzymywali lanadelumab niezależnie od dawki w od 0 do 69 dnia w podziale na podgrupy w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (Johnston 2021). .....	185
Tab. 130. Zmniejszenie częstości napadów HAE w porównaniu z placebo u pacjentów, którzy otrzymywali lanadelumab niezależnie od dawki w stanie stacjonarnym (od 70 do 182 dnia) w podziale na podgrupy w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (Johnston 2021). .....	186
Tab. 131. Średnia procentowa zmiana częstości ataków HAE w podgrupach w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres po randomizacji).....	187
Tab. 132. Porównanie średniej procentowej zmiany częstości ataków HAE w podgrupach w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres po randomizacji). .....	187

Tab. 133. Średnia liczba ataków HAE w podgrupach z uwzględnieniem regionu geograficznego w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres po randomizacji). .....	188
Tab. 134. Porównanie średniej liczby ataków HAE w podgrupach z uwzględnieniem regionu geograficznego w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres po randomizacji). .	188
Tab. 135. Porównanie średniej liczby ataków HAE (analiza TPA) w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres po randomizacji).....	189
Tab. 136. Leczenie ratunkowe stosowane w czasie ataku HAE w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres po randomizacji). .....	190
Tab. 137. Porównanie średniej liczby ataków HAE w podgrupach w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP (okres po randomizacji).....	190
Tab. 138. Liczba odnotowanych ataków HAE w trakcie leczenia (od 0 do 182 dnia) w badaniu włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu: badanie o akronimie HELP. ....	191



## Bibliografia

<b>AMSTAR</b>	<a href="http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php">http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php</a> [dostęp: 04.04.2024]
<b>AOTMiT 2016</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
<b>APD</b>	████████████████████ Takhyro® (lanadelumab) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Analiza Problemu Decyzyjnego. Warszawa 2024.
<b>Banerji 2017</b>	Banerji A, Busse P, Shennak M et al. Inhibiting plasma kallikrein for hereditary angioedema prophylaxis. <i>N Engl J Med.</i> 2017;376(8):717-728
<b>Banerji 2018</b>	Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA et al; HELP Investigators. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA.</i> 2018;320(20):2108-2121.
<b>Banerji 2018a</b>	Banerji A, Riedl M, Zurwa B et al. Lanadelumab 300 mg every 2 weeks effectively prevented hereditary angioedema attacks in HELP study. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2018; 12: S1-S17 (A152)
<b>Banerji 2019</b>	Banerji A, Manning ME, Martinez-Saguer I et al. 124. Subgroup Analyses From the Phase 2 HELP Study of Lanadelumab for the Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2019; AB42
<b>Banerji 2020</b>	Banerji A, Riedl M, Tachdjian R et al. Consistent Reduction in HAE Attack Rate with Lanadelumab Regardless Of Baseline Attack Frequency: Interim Findings From the Phase 3 HELP Study Open Label Extension (OLE). <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology.</i> 2020;145(2):AB103. doi:10.1016/j.jaci.2019.12.622.
<b>Banerji 2020a</b>	Banerji A, Hao J, Yu M et al. Long-term efficacy and safety of lanadelumab: final results from the help open-label extension study. <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> 2020 Vol. 125 Issue 5: S21
<b>Banerji 2021</b>	Banerji A, Riedl M, Tachdjian R et al. Long-term efficacy and safety of lanadelumab by baseline attack rates in hereditary angioedema. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 2021 Vol. 147 Issue 2 Pages AB24.
<b>Banerji 2022</b>	Banerji A, Bernstein JA, Johnston DT et al; HELP OLE Investigators. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study. <i>Allergy.</i> 2022 Mar;77(3):979-990.
<b>Beard 2022</b>	Beard N, Frese M, Smertina E et al. Interventions for the long-term prevention of hereditary angioedema attacks. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2022 Nov 3;11(11):CD013403.
<b>Bernstein 2018</b>	Bernstein JA, Banerji A, Schranz J et al. Lanadelumab reduces high morbidity attacks in patients with hereditary angioedema (HAE): results from the phase 3 HELP study. <i>Allergy</i> 2018; 73(S105): 134-335 (0524)
<b>Bernstein 2024</b>	Bernstein J, Betschel S, Busse P et al. Long-Term Effectiveness and Safety of Lanadelumab in Patients With Hereditary Angioedema From the United States and Canada: Final Data From the EMPOWER Study. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology,</i> 2024, 153(2): AB242.
<b>Bharmal 2009</b>	Bharmal M, Payne K, Atkinson MJ, Desrosiers MP, Morisky DE, Gemmen E. Validation of an abbreviated Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-9) among patients on antihypertensive medications. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2009 Apr 27;7:36.
<b>Bouillet 2020</b>	Bouillet L, Boccon-Gibod I, Launay D et al. Effectiveness of lanadelumab in the real-world setting: Findings from a temporary authorization of use (ATU) in France for the treatment of hereditary angioedema type 1/2." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology,</i> 2020, 75(SUPPL 109): 87.

<b>Busse 2019</b>	Busse PJ, Tachdijan R, Martinez-Saguer I et al. 129. Efficacy and safety of lanadelumab for prophylactic treatment in adolescents with hereditary angioedema (HAE). <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2019; AB42
<b>Busse 2020</b>	Busse P, Tachdjian R, Longhurst H et al. Long-term Efficacy and Safety of Lanadelumab for Prophylactic Treatment in Adolescent Patients with Hereditary Angioedema (HAE). <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . 2020;145(2):AB103. doi:10.1016/j.jaci.2019.12.623.
<b>Busse 2022</b>	Busse P, Zaragoza-Urdaz R, Betschel S et al. Impact of lanadelumab on patient-reported outcomes in hereditary angioedema in the US and Canada: Interim findings from the EMPOWER Study. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2022, 149(2): AB166.
<b>Buttgereit 2021</b>	Buttgereit T, Vera C, Weller K et al. Lanadelumab Efficacy, Safety, and Injection Interval Extension in HAE: A Real-Life Study. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice</i> , 2021, 9(10): 3744-3751.
<b>Bygum 2017</b>	Bygum A, Busse P, Caballero T, Maurer M. Disease Severity, Activity, Impact, and Control and How to Assess Them in Patients with Hereditary Angioedema. <i>Front Med (Lausanne)</i> . 2017 Dec 4;4:212.
<b>ChPL Takhzyro</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Takhzyro. <a href="https://assets-dam.takeda.com/image/upload/v1693505340/legacy-dotcom/siteassets/pl-pl/home/what-we-do/products/leki-na-recept-ii/takhzyro/ChPL_Takhzyro_300_mg.pdf">https://assets-dam.takeda.com/image/upload/v1693505340/legacy-dotcom/siteassets/pl-pl/home/what-we-do/products/leki-na-recept-ii/takhzyro/ChPL_Takhzyro_300_mg.pdf</a> [dostęp: 04.04.2024]
<b>Cicardi 2019</b>	Cicardi M et. al. Lanadelumab Prophylaxis Reduces Breakthrough Hereditary Angioedema Attacks and the Need for Rescue Medication: Findings From the Phase 3 HELP Study. Presented at the 2019 European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Congress, 1-5 June 2019, Lisbon, Portugal
<b>Cochrane Handbook</b>	Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędu systematycznego. Podręcznik Cochrane <a href="http://handbook.cochrane.org/">http://handbook.cochrane.org/</a> , rozdział 8.5 [dostęp: 23.03.2024 r.]
<b>Cook 1997</b>	Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. <i>Ann Intern Med</i> . 1997, 126, 5: 376-80.
<b>Craig 2022</b>	Craig T, Tachfjian R, Berstein J et al. Long-term efficacy, safety, and quality of life with lanadelumab treatment in adolescents with hereditary angioedema. <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> , 2022, 129(5): S28.
<b>Dorr 2021</b>	Dorr AD, Chopra C, Coulter T et al. Lanadelumab for the prevention of hereditary angio-oedema attacks: A real world UK perspective." <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2021, 76(SUPPL 110): 647-648.
<b>EC 2022</b>	Greve J, Kinaciyan T, Maurer M et al. Clemens Schöff. Expert consensus on prophylactic treatment of hereditary angioedema. <i>Allergo J Int</i> (2022) 31:233-242.
<b>EPAR</b>	European Medicines Agency. Takhzyro (lanadelumab). An overview of Takhzyro and why it is authorised in the EU. EMA/425845/2023. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/takhzyro-epar-medicine-overview_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/takhzyro-epar-medicine-overview_en.pdf</a> [dostęp: 23.03.2024 r.]
<b>EudraVigilance 2020</b>	European database of suspected adverse drug reaction report. <a href="http://www.adrreports.eu/">http://www.adrreports.eu/</a> [dostęp: 28.03.2024 r.]
<b>FAERS 2024</b>	FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). <a href="https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis">https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis</a> [dostęp: 28.03.2024 r.]
<b>FDA 2024</b>	Drug Trials Snapshots: TAKHZYRO. <a href="https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-takhzyro">https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-takhzyro</a> [dostęp: 28.03.2024 r.]

	Highlights of prescribing information. <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761090s010lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761090s010lbl.pdf</a> [dostęp: 28.03.2024 r.]
<b>Forjaz 2020</b>	Forjaz MJ, Ayala A, Caminoa M, Prior N, Pérez-Fernández E, Caballero T; DV-HAE-QoL Study Group. HAE-AS: A Specific Disease Activity Scale for Hereditary Angioedema With C1-Inhibitor Deficiency. <i>J Investig Allergol Clin Immunol</i> . 2021 Jun 22;31(3):246-252.
<b>Hwang 2019</b>	Hwang G, Johri A, Ng S et al. A review of kallikrein inhibitor lanadelumab in hereditary angioedema. <i>Immunotherapy</i> 2019; 11(11):937-944
<b>Jacobs 2019</b>	Jacobs JS, Bernstein J, Davis-Lorton M et al. Increased Response to Higher Dose Lanadelumab in Hereditary Angioedema Patients: Exploratory Findings From the HELP and HELP OLE Studies. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2019; 143 (2): (114).
<b>Jain 2019</b>	Jain G, Sussman G, Lumry WR et al. Lanadelumab improves health-related quality of life in patients with hereditary angioedema (HAE): Findings from the HELP study. <i>Allergy Asthma Clin Immunol</i> 2019; 15
<b>Johnston 2018</b>	Johnston DT, Anderseon JT, Schranz J et al. Efficacy of lanadelumab in patients switching from long-term prophylaxis with C1-inhibitor (C1-INH): results from the phase 3 HELP Study. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2018; 141(2): AB47(150)
<b>Johnston 2018a</b>	Johnston D, Banerji A, Riedl M et al. Lanadelumab safety and immunogenicity: results from the phase 3 HELP study. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2018; 121: S36 (P166).
<b>Johnston 2021</b>	Johnston DT, Busse PJ, Riedl MA et al; HELP Study Investigators. Effectiveness of lanadelumab for preventing hereditary angioedema attacks: Subgroup analyses from the HELP study. <i>Clin Exp Allergy</i> . 2021 Oct;51(10):1391-1395.
<b>Latysheva 2023</b>	Latysheva EA, Manto IA, Aleshina LV et al. Preliminary results of a non-interventional single-center study evaluating the efficacy of long-term use of lanadelumab in routine clinical practice in the Russian Federation." <i>Russian Journal of Allergy</i> , 2023, 20(2): 164-176
<b>Lumry 2018</b>	Lumry W, Busse P, Lu P et al. Subcutaneous Self-Administration of Lanadelumab for Prophylactic Treatment in Patients with Hereditary Angioedema (HAE). <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 121 (2018) S22-S62 (P352).
<b>Lumry 2019</b>	Lumry W, Maurer M, Magerl M et al. P156 LONG-TERM LANADELUMAB TREATMENT IMPROVES HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE: HELP OPEN-LABEL EXTENSION STUDY INTERIM FINDINGS. <i>Annals of Allergy, Asthma &amp; Immunology</i> . 2019;123(5):S29. doi:10.1016/j.anai.2019.08.260.
<b>Lumry 2021</b>	Lumry WR, Weller K, Magerl M et al; HELP Study Investigators. Impact of lanadelumab on health-related quality of life in patients with hereditary angioedema in the HELP study. <i>Allergy</i> . 2021 Apr;76(4):1188-1198.
<b>Lumry 2023</b>	Lumry WR, Maurer M, Weller K, Riedl MA, Watt M, Yu M, Devercelli G, Meunier J, Banerji A; HELP OLE Study Group. Long-term lanadelumab treatment improves health-related quality of life in patients with hereditary angioedema. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> . 2023 Jul;131(1):101-108.e3.
<b>Kucharczyk 2024</b>	Kucharczyk A, Matuszewski T, Kurowski M et al. Real-world Treatment Outcomes of Lanadelumab in the Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: an Interim Analysis of a Polish, Prospective, Multicenter, Observational Study (CHOPIN)." <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2024, 153(2): AB9.
<b>Martinez-Saguer 2020</b>	Martinez Saguer I, Escuriola Ettingshausen C, Gutowski Z et al. Prophylactic therapy with lanadelumab in patients with clinically severe HAE-C1-INH-real life data. <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2020, 75(SUPPL 109): 435.
<b>Maurer 2018</b>	Maurer M, Gierer S, Hebert J et al. Lanadelumab is highly efficacious at steady-state in hereditary angioedema (HAE): Results of the phase 3 HELP study. <i>Allergy</i> 2018; 73(S105): 134-335 (0525).



<b>Maurer 2018a</b>	Maurer M, Davis-Lorton M, Schranz J et al. High responder rates in lanadelumab-treated patients in the phase 3 HELP study. <i>Allergy</i> August 2018; 73(S105): 134-335 (0526)
<b>Maurer 2019</b>	Maurer M et al. Lanadelumab Demonstrates Rapid and Sustained Prevention of Hereditary Angioedema Attacks : Findings From the HELP Study. Presented at the 2019 European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Congress, 1-5 June 2019, Lisbon, Portugal, poster nr PD0369.
<b>Maurer 2021</b>	Maurer M, Bernstein JA, Jacobs J et al. Long-term prevention of attacks with lanadelumab across subgroups of patients with hereditary angioedema (HAE): Final results from the HELP open-label extension study. <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2021, 76(SUPPL 110): 10.
<b>Nicola 2019</b>	Nicola S, Rolla G, Brussino L. Breakthroughs in hereditary angioedema management: A systematic review of approved drugs and those under research. <i>Drugs Context</i> 2019; 8
<b>Nordenfelt 2017</b>	Nordenfelt P, Nilsson M, Björkander J, Mallbris L, Lindfors A, Wahlgren CF. Hereditary Angioedema in Swedish Adults: Report From the National Cohort. <i>Acta Derm Venereol.</i> 2016;96(4):540-5
<b>Nowicki 2018</b>	Nowicki RJ. Obrzęk naczynioruchowy. W: <i>Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2018: 2182-2188.
<b>Orphanet 2021</b>	Orphanet Repost Series. Rare Diseases collection. List of rare diseases and synonyms: Listed in alphabetical order. January 2021. <a href="https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf">https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf</a> [Dostęp: 23.03.2024 r.]
<b>Paes 2021</b>	Paes K, Bernstein J, Longhurst H 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. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2021, 147(2): AB145.
<b>PRISMA</b>	Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. <i>PLoS Med.</i> 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
<b>PTA I PTD 2020</b>	Nowicki RJ, Grubska-Suchanek E, Porebski G et al. Obrzęk naczynioruchowy. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) i Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA). <i>Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology</i> 2020; 7, 3: 162-170
<b>Reilly Associates</b>	Reilly Associates. Health Outcomes Research, Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI). <a href="http://www.reillyassociates.net/Index.html">http://www.reillyassociates.net/Index.html</a> [dostęp: 20.03.2024]
<b>Rekomendacja nr 34/2020</b>	Rekomendacja nr 34/2020 z dnia 15 czerwca 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Takhzyro (lanadelumab) w ramach programu lekowego „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)”.
<b>Riedl 2017</b>	Riedl MA, Bernstein JA, Craig T et al. An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema: design of the HELP study extension. <i>Clin Transl Allergy.</i> 2017;7:36.
<b>Riedl 2019</b>	Riedl MA, Anderson JT, Cicardi M et al. Efficacy of Lanadelumab in Hereditary Angioedema Patients Switching From C1 Inhibitor Long-Term Prophylaxis: Interim Results From the HELP Open-Label Extension Study. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2019; 143(2): AB3 (112).
<b>Riedl 2020</b>	Riedl M, Johnston D, Lumry W et al. Attack-Free Status of Patients With Hereditary Angioedema (HAE) During Extended Treatment With Lanadelumab in the HELP OLE Study. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology.</i> 2020;145(2):AB104. doi:10.1016/j.jaci.2019.12.626.

<b>Riedl 2020</b>	Riedl MA, Maurer M, Bernstein JA et al; HELP Investigators. Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema attacks. <i>Allergy</i> . 2020 Nov;75(11):2879-2887.
<b>Riedl 2020a</b>	Riedl M, Johnston D, Lumry W et al. Attack-free status during extended treatment with lanadelumab for hereditary angioedema: help ole study final results. <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> 2020, 125(5): S23.
<b>Riedl 2021</b>	Riedl M, Bernstein J, Anderson J et al. Attack-free status in the help ole: long-term lanadelumab prophylactic treatment for 12 months or longer. <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> , 2021, 127(5): S29
<b>Rozporządzenie MZ 2023</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
<b>Skala NICE</b>	Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2">http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2</a> [dostęp: 28.03.2024 r.]
<b>Skala NOS</b>	Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego - wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011
<b>Soteres 2023</b>	Soteres D, Bernstein J, Kanarek H et al. Real-World Effectiveness of Lanadelumab in Patients With Normal C1-Inhibitor Hereditary Angioedema: A Multicenter Chart Review. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2023, 151(2): AB138.
<b>Staubach 2019</b>	Staubach P et al. Use of Short-term Prophylaxis During Treatment With Lanadelumab Does Not Impact the Risk of an Attack: Analysis of Data From the HELP Study and HELP OLE. Presented at the 2019 European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Congress, 1-5 June 2019, Lisbon, Portugal
<b>Syed 2019</b>	Syed Y Y. Lanadelumab: A Review in Hereditary Angioedema. <i>Drugs</i> 2019; 79(16):1777-1784.
<b>Tachdijan 2018</b>	Tachdijan R, Anderson J, Busse P et al. Lanadelumab efficacy after switching from placebo: results from the HELP and HELP Open-Label Extension studies. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2018; 121: S22-S62 (P171).
<b>Tachdjian 2024</b>	Tachdjian R, Banerji A, Busse P et al. Lanadelumab Effectiveness and Safety in Adolescent Patients With Hereditary Angioedema Aged 12 to <18 Years: Pooled Results From the Real-World ENABLE and EMPOWER Studies. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2024, 153(2): AB78.
<b>Ustawa refundacyjna 2011</b>	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)
<b>Ware 1996</b>	Ware JrJ, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. <i>MedCare</i> .1996; 34(3):220-233.
<b>Weller 2012</b>	Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. <i>Allergy</i> . 2012;67(10):1289-1298.
<b>Weller 2016</b>	Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A et al. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) - assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. <i>Allergy</i> . 2016; 71(8):1203-9.
<b>Weller 2020</b>	Weller K, Donoso T, Magerl M, et al. Validation of the Angioedema Control Test (AECT)-A Patient-Reported Outcome Instrument for Assessing Angioedema Control. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> . 2020 Jun;8(6):2050-2057.e4.

<b>Vigibase 2024</b>	WHO Uppsala Monitoring Centre. VigiAccess™. <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a> [dostęp: 28.03.2024 r.]
<b>Zanichelli 2018</b>	Zanichelli A, Hebert J, Soters D et al. 1429. Efficacy of Lanadelumab in patients with HAE is independent of body mass index: Findings from the HELP study.
<b>Zigmond 1983</b>	Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983 Jun;67(6):361-70.