



IGNORANTIA NOCET

Orladeyo[®] (berotralstat) w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczynioruchowego

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Swixx Biopharma Sp. z o.o.

Warszawa, 24.07.2025 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza kliniczna została zaktualizowana 24 lipca 2025 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.39.2025.8.KO z dnia 25 czerwca 2025 r. Pierwotnie analiza została zakończona 31 stycznia 2025 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	- Koncepcja analizy; - Kontrola jakości; - Kontrola merytoryczna.
[REDACTED]	- Tworzenie strategii wyszukiwania; - Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; - Opis ograniczeń i dyskusji; - Opracowywanie wyników i wniosków; - Kontrola obliczeń.
[REDACTED]	- Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; - Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; - Opracowywanie wyników i wniosków; - Opis dodatkowego bezpieczeństwa.
[REDACTED]	- Opracowywanie wyników i wniosków; - Kontrola obliczeń.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Swixx Biopharma Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	10
Streszczenie	13
1. Cel analizy.....	20
2. Metodyka.....	21
3. Przegląd systematyczny dla interwencji (berotralstat)	23
3.1. Źródła danych	23
3.2. Selekcja odnalezionych badań	24
3.3. Ocena jakości badań.....	24
3.4. Strategia wyszukiwania	24
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	26
3.6. Wyniki przeglądu systematycznego.....	28
3.6.1. Pierwotny przegląd systematyczny dla BER.....	28
3.6.2. Aktualizacja przeglądu systematycznego dla BER	32
3.7. Publikacje włączone do analizy	36
3.7.1. Badania wtórne	36
3.7.2. Badania pierwotne	37
3.8. Zasady ekstrakcji i analiza statystyczna	49
3.8.1. Ekstrakcja danych	49
3.8.2. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	50
4. Porównanie pośrednie	57

4.1. Przegląd systematyczny dla komparatora (lanadelumab).....	57
4.1.1. Źródła danych	57
4.1.2. Selekcja odnalezionych badań	58
4.1.3. Ocena jakości badań.....	58
4.1.4. Strategia wyszukiwania	58
4.1.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	59
4.1.6. Wyniki przeglądu systematycznego.....	61
4.2. Ocena wykonalności porównania pośredniego poprzez wspólną referencję.....	66
4.2.1. Ocena jakości informacji w badaniach <i>APeX-2</i> oraz <i>HELP</i>	66
4.2.2. Ocena homogeniczności badań <i>APeX-2</i> oraz <i>HELP</i>	73
4.2.3. Ograniczenia dotyczące wykonania porównania pośredniego dla leków stosowanych jako długoterminowa profilaktyka napadów HAE	84
4.2.4. Podsumowanie i wnioski końcowe	94
4.3. [REDACTED]	95
4.3.1. [REDACTED]	97
[REDACTED] [REDACTED]	107
5. Ocena skuteczności BER na podstawie badania <i>APeX-2</i>.....	118
5.1. Ocena skuteczności BER względem BSC (1. część badania <i>APeX-2</i>).....	119
5.1.1. Wskaźnik napadów HAE	120
5.1.2. Wynik w kwestionariuszu AE-QoL	128
5.1.3. Liczba dni z objawami obrzęku naczynioruchowego	129
5.1.4. Wynik w kwestionariuszu TSQM	130

5.2. Ocena skuteczności BER w czasie 48 tyg. (2. część badania <i>APeX-2</i>).....	131
5.2.1. Wskaźnik napadów HAE	132
5.2.2. Wynik w kwestionariuszu AE-QoL	133
5.2.3. Wynik w kwestionariuszu TSQM	134
5.3. Długoterminowa ocena skuteczności BER (3. część badania <i>APeX-2</i>)	135
5.3.1. Wskaźnik napadów HAE	136
5.3.2. Liczba dni wolnych od napadów HAE.....	138
5.3.3. Wynik w kwestionariuszu AE-QoL	139
5.3.4. Wynik w kwestionariuszu TSQM	141
6. Ocena skuteczności BER na podstawie badania <i>APeX-S</i>	144
6.1. Wskaźnik napadów HAE	145
6.2. Wynik w kwestionariuszach AE-QoL i TSQM	146
6.3. Liczba dni wolnych od objawów HAE	148
7. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badania <i>APeX-2</i>.....	149
7.1. Ocena bezpieczeństwa BER względem BSC (1. część badania <i>APeX-2</i>).....	149
7.1.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	149
7.1.2. Najczęstsze TEAE	154
7.2. Ocena bezpieczeństwa BER w czasie 48 tyg. (2. część badania <i>APeX-2</i>).....	156
7.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	156
7.2.2. Najczęstsze TEAE	157
7.3. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa BER (3. część badania <i>APeX-2</i>)	158

7.3.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	158
7.3.2. Najczęstsze TEAE	160
7.3.3. TEAE o 3. lub 4. stopniu nasilenia	161
7.3.4. TEAE związane z badanym lekiem	162
7.3.5. Nieprawidłowe parametry laboratoryjne.....	163
8. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badania APeX-S	164
8.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	165
8.2. Najczęstsze TEAE	166
8.3. Ciężkie TEAE	167
8.4. TEAE o 3. lub 4. stopniu nasilenia.....	168
8.5. Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych	171
 	172
 	172
 	174
10. Uzupełniająca analiza skuteczności i bezpieczeństwa BER.....	176
10.1. Dane RWE	176
10.1.1. <i>Ab. konf. Tachdjian 2024</i>	176
10.1.2. Dane RWE (publikacja <i>Ahuja 2023</i>)	178
10.2. Analiza post-hoc badania APeX-S (publikacja <i>Riedl 2024</i>).....	181
10.2.1. Ocena skuteczności	181
10.2.2. Ocena bezpieczeństwa	185

11. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	187
11.1. Ocena na podstawie dokumentu <i>EMA EPAR 2021</i>	187
11.2. Opis planu zarządzania ryzykiem na podstawie dokumentu <i>EMA RMP 2021</i> ..	190
12. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	191
12.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	191
12.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	191
12.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.....	195
12.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	196
12.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC.....	197
13. Ograniczenia.....	199
14. Podsumowanie i wnioski końcowe	202
14.1. Ocena skuteczności	203
14.2. Ocena bezpieczeństwa	206
14.3. Uzupełniająca analiza skuteczności i bezpieczeństwa BER	208
14.4. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa	210
14.5. Wnioski	210
15. Dyskusja	212
16. Załączniki	220
16.1. Badanie <i>Christiansen 2025</i>	220
16.1.1. Korzystanie z zasobów opieki zdrowotnej (HRU)	220
16.1.2. Stosowanie leczenia na żądanie	222

16.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – przegląd dla berotralstatu.....	222
16.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	223
16.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – przegląd dla lanadelumabu	224
16.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	225
16.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	226
16.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	228
16.7.1. Badanie <i>APeX-2</i>	228
16.7.2. Badanie <i>APeX-S</i>	236
16.7.3. Badanie <i>HELP</i>	241
16.8. Skale oceny jakości badań	245
16.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	253
16.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań	253
17. Spis tabel	255
18. Spis rysunków	261
19. Bibliografia.....	263
19.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego dla berotralstatu wg PRISMA	263
19.2. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego dla lanadelumabu wg PRISMA	264
19.3. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla berotralstatu wg PRISMA	264

19.4. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla lanadelumabu wg PRISMA	267
19.5. Pozostałe referencje bibliograficzne	270

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
Ab	ang. <i>abstract</i> – abstrakt
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse event</i> – zdarzenie niepożądane
AECT	ang. <i>Angioedema Control Test</i> – test kontroli obrzęku naczynioruchowego
AE-QoL	ang. <i>Angioedema Quality of Life questionnaire</i> – kwestionariusz oceny jakości życia związanej z obrzękiem naczynioruchowym
AESI	ang. <i>adverse events of special interest</i> – zdarzenia specjalnego zainteresowania
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AUC	ang. <i>area under curve</i> – pole powierzchni pod krzywą
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BCRP	ang. <i>breast cancer resistance protein</i> – białko oporności raka piersi
BER	berotralstat
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
C1-INH	inhibitor esterazy C1
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
Cmax	maksymalne stężenie
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – zbiorcze kryteria terminologii dla zdarzeń niepożądanych
DGN	dolna granica normy
EKG	badanie elektrokardiograficzne
EM	ang. <i>effect modifiers</i> – modyfikatory efektu
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	kwestionariusz jakości życia EuroQol-5D
ESS	ang. <i>effective sample size</i> – efektywna wielkość próby
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGT	ang. <i>gamma-glutamyltransferase</i> – gammaglutamylotranferaza
GLM	ang. <i>generalized linear models</i> – uogólnione modele liniowe
HAE	ang. <i>hereditary angioedema</i> – wrodzony obrzęk naczynioruchowy
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych

Skrót	Rozwinięcie
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – ryzyko względne
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICER	ang. <i>Institute for Clinical and Economic Review</i> – Instytut Analiz Klinicznych i Ekonomicznych
INESSS	fr. <i>Institut national d'excellence en santé et en services sociaux</i> – Narodowy instytut jakości w opiece zdrowotnej i usługach społecznych w Quebecu
IPD	ang. <i>individual patient data</i> – dane poszczególnych chorych biorących udział w badaniu
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> – Instytut Jakości i Efektywności w Opiece Zdrowotnej
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – analiza oparta na wynikach wszystkich uczestników badania przydzielonych do każdej z grup porównawczych leczenia
kw	ang. <i>keywords</i> – słowa kluczowe
LAN	lanadelumab
LRT	ang. <i>likelihood-ratio test</i> – test ilorazu wiarygodności
LTP	ang. <i>long-term prophylaxis</i> – długoterminowa profilaktyka
MAIC	ang. <i>matching adjusted indirect comparison</i> – porównanie pośrednie z korektą dopasowania
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna klinicznie istotna różnica
MD	ang. <i>mean difference</i> – średnia różnica
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMA	ang. <i>Network Meta Analysis</i> – metaanaliza sieciowa
NNH	ang. <i>number needed to harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed to treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PF	ang. <i>prognostic factors</i> – czynniki prognostyczne
P-gp	glikoproteina P
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PK	punkt końcowy
PLC	placebo
PN	prawdopodobnie nie

Skrót	Rozwinięcie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PT	prawdopodobnie tak
PYE	ang. <i>person-year of exposure</i> – pacjentolata ekspozycji
Q2W	co 2 tygodnie
Q4W	co 4 tygodnie
RCT	ang. <i>randomised controlled trial</i> – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RMP	ang. <i>Risk Management Plan</i> – plan zarządzania ryzykiem
RoB	ang. <i>Risk of Bias</i> – ryzyko błędu systematycznego
RR	ang. <i>risk ratio</i> – współczynnik ryzyka
RWE	ang. <i>real-world evidence</i> – rzeczywista praktyka kliniczna
SAE	ang. <i>serious adverse events</i> – ciężkie zdarzenia niepożądane
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SEM	ang. <i>standard error of mean</i> – błąd standardowy średniej
SLR	ang. <i>systematic literature review</i> – przegląd systematyczny
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
TEAE	ang. <i>treatment-emergent adverse event</i> – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
TESAE	ang. <i>serious treatment-emergent adverse events</i> – ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TSQM	ang. <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i> – kwestionariusz satysfakcji z leczenia farmakologicznego
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

Zgodnie z Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (dalej nazywanym Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań), w ramach analizy klinicznej dla Orladeyo® (berotralstat) stosowanego w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczynioruchowego wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi.

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.4.

POPULACJA

Populację docelową stanowią chorzy z nawracającymi napadami wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) w wieku ≥ 12 lat.

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy jest rzadką, genetyczną chorobą, która objawia się nawracającymi epizodami ciężkich obrzęków, mogących stanowić zagrożenie dla życia. Obrzęki HAE są nieprzewidywalne w czasie, mogą występować z różną częstością i nasileniem oraz dotyczyć dróg oddechowych, kończyn, twarzy, narządów płciowych lub przewodu pokarmowego.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Orladeyo® i obejmuje rutynowe zapobieganie nawracającym napadom HAE.

Szczegółowa charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu Lekowego.

INTERWENCJA

Produkt leczniczy Orladeyo® (berotralstat, BER)

Mechanizm działania: berotralstat jest inhibitorem kalikreiny osoczowej. Kalikreina osoczowa to proteaza serynowa, która rozszczepia kininogen o wysokiej masie cząsteczkowej i uwalnia bradykininę, która zwiększa przepuszczalność naczyń. U chorych z HAE wynikającym z niedoboru lub nieprawidłowego działania C1-INH upośledzona jest prawidłowa regulacja aktywności kalikreiny osoczowej, co powoduje niekontrolowany wzrost aktywności tego enzymu

w osoczu i uwalnianie bradykininy, co z kolei prowadzi do napadów HAE z obrzękiem naczynioruchowym.

Dawkowanie: Zgodnie z ChPL Orladeyo® zalecana dawka u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat o masie ciała ≥ 40 kg to 150 mg BER raz na dobę¹.

Produkt leczniczy Orladeyo® jest przeznaczony do stosowania doustnego. Kapsułkę można przyjąć z jedzeniem o dowolnej porze dnia.

KOMPARATOR

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Biorąc pod uwagę praktykę kliniczną w Polsce oraz informacje dotyczące refundacji poszczególnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu, jako komparator dla ocenianej interwencji został wskazany lanadelumab (LAN).

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:

- wskaźnik napadów HAE (m.in. liczba napadów HAE na miesiąc, odpowiedź na leczenie – $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$ redukcja wskaźnika napadów HAE względem wartości początkowych);
- liczba dni z objawami obrzęku naczynioruchowego;
- liczba dni wolnych od napadów HAE;
- jakość życia (w kwestionariuszu TSQM, AE-QoL);
- profil bezpieczeństwa.

METODYKA

- opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy);
- badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
- badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
- badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji);
- badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie;
- publikacje w językach: polskim i angielskim.

WYNIKI PRZEGLĄDÓW

Przegląd systematyczny dla interwencji wnioskowanej

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 4 przeglądy: *Beard 2022*, *Watt 2023*, *Powell 2022* i *Walsh 2025*².

¹ Ponadto w niektórych badaniach klinicznych dla BER badano również dawkę 110 mg. Nie została ona jednak zatwierdzona ani wprowadzona do obrotu w Europie (jest niezgodna z ChPL Orladeyo®) i dlatego nie będzie uwzględniana w niniejszej analizie.

² Ostatecznie w ramach analizy klinicznej szczegółowo opisano wyłącznie wyniki przeglądu *Beard 2022* (pozostałe przeglądy zostały wskazane, jednak charakteryzowały się znaczącymi ograniczeniami metodologicznymi i w związku z tym nie należy traktować ich jako włączone a tym samym jako wiarygodne źródło danych umożliwiające wnioskowanie na temat porównania berotralstatu z komparatorem)

W ramach przeglądu zidentyfikowano również jedno wieloośrodkowe, randomizowane badanie, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo BER względem BSC³ – APeX-2 (publikacje Zuraw 2021, Wedner 2021, Kiani-Alikhan 2024).

Do analizy włączono także otwarte, jednoramienne, nierandomizowane badanie APeX-S (publikacja Farkas 2021 oraz Farkas 2025).

W ramach przeglądu systematycznego, zidentyfikowano również 3 publikacje:

- publikacje Ahuja 2023, ab. konf. Tachdjian 2024 (w których przedstawiono dane z badań RWE) oraz
- publikację Riedl 2024 (w której przedstawiono dodatkowe analizy post-hoc chorych z badania APeX-S).

Publikacje te nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy ze względu na metodykę badania, jednak w celach poglądowych zdecydowano o przedstawieniu wyników w ramach analizy uzupełniającej.

Przegląd systematyczny dla komparatora (lanadelumab)

W związku z brakiem dostępności badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z komparatorem (LAN) przeprowadzono przegląd systematyczny dla lanadelumabu, którego celem było odnalezienie badań RCT umożliwiających wykonanie porównania pośredniego z BER.

W wyniku przeglądu zidentyfikowano 5 publikacji, które kwalifikowały się do włączenia do niniejszej analizy:

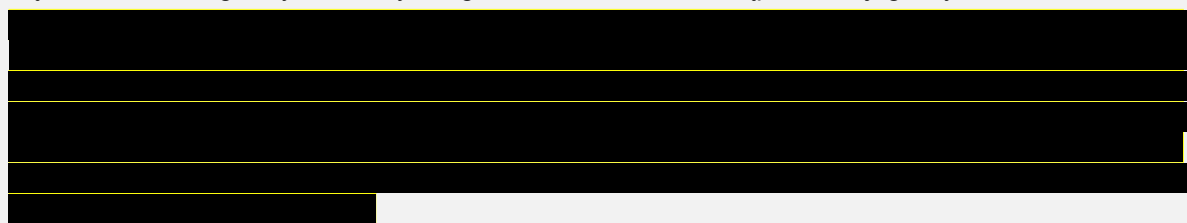
- 3 publikacje do randomizowanego badania HELP: Banerji 2018, Riedl 2020, Lumry 2021;
- 2 publikacje do otwartego przedłużenia badania HELP: Banerji 2022, Lumry 2023.

Ocena wykonalności porównania pośredniego

Zidentyfikowanie randomizowanego badania HELP umożliwiło przeprowadzenie oceny wykonalności porównania pośredniego BER vs LAN poprzez wspólną referencję (PLC). W tym celu przeprowadzono ocenę homogeniczności randomizowanego badania APeX-2 oraz HELP, która wykazała znaczne różnice między badaniami. Zidentyfikowana heterogeniczność dotyczyła m.in. wyjściowego wskaźnika napadów HAE, liczby napadów HAE w obrębie krtani w wywiadzie, kryteriów rozpoznania napadów HAE, wcześniejszego leczenia profilaktycznego, okresu obserwacji oraz definicji głównych punktów końcowych.

W ocenie wykonalności porównania pośredniego BER vs LAN uwzględniono również opinie międzynarodowych agencji HTA. Liczne agencje wskazały, na istnienie znacznych ograniczeń, które uniemożliwiają wiarygodne porównanie leków stosowanych w długoterminowej profilaktyce napadów HAE. Wskazano m.in. na istnienie różnic w projektach badań, definicjach punktów końcowych czy różnice w kryteriach kwalifikacji chorych do badań.

W związku z powyższym uznano, że wykonanie porównania pośredniego poprzez wspólną referencję na podstawie randomizowanych badań APeX-2 oraz HELP wiązałoby się z wieloma błędami metodologicznymi i licznymi ograniczeniami oraz odstąpiono od jego wykonania.



³ W związku z tym, że zarówno grupa kontrolna jak i grupa badana miały możliwość stosowania najlepszego leczenia wspomagającego (odpowiednio PLC+BSC i BER+BSC), w celu zachowania przejrzystości analiz w raporcie, grupę chorych przypisanych do ramienia placebo oznaczono jako grupę BSC, natomiast grupę chorych przypisanych do ramienia interwencji badanej jako grupę BER

WYNIKI SKUTECZNOŚCI

W randomizowanym badaniu APeX-2 włączonym do niniejszej analizy w wyniku przeglądu dla interwencji, oceniono skuteczność i bezpieczeństwo BER względem PLC. Należy jednak mieć na uwadze, że chorzy, przez cały okres trwania badań mieli możliwość stosowania leczenia ratunkowego, w celu przerwania ostrych napadów HAE. W związku z powyższym, porównanie BER vs PLC przybliży względny efekt leczenia BER w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym, rozumianym jako leczenie ratunkowe (BSC).

W związku z tym, że zarówno grupa kontrolna jak i grupa badana miały możliwość stosowania najlepszego leczenia wspomagającego (odpowiednio PLC+BSC i BER+BSC), w celu zachowania przejrzystości analiz w raporcie, grupę chorych przypisanych do ramienia placebo oznaczono jako grupę BSC, natomiast grupę chorych przypisanych do ramienia interwencji badanej jako grupę BER.

Ocena skuteczności BER względem BSC w badaniu APeX-2 (1. część badania) – porównanie bezpośrednie

Ocenę skuteczności BER względem BSC w 1. części badania APeX-2 przeprowadzono dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tyg.

W zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (wskaźnik napadów HAE w czasie 24 tyg.) BER w dawce 150 mg wykazał istotną statystycznie przewagę nad BSC – po 24 tyg. wskaźnik napadów HAE wyniósł 1,31 w grupie BER oraz 2,35 w grupie BSC.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że BER w dawce 150 mg jest skuteczny w zakresie redukcji wskaźnika napadów, niezależnie od początkowej wartości wskaźnika (≥ 2 lub < 2 napadów) – w obydwu podgrupach chorych, BER wykazał istotną statystycznie przewagę nad BSC.

Warto również zaznaczyć, że w badaniu APeX-2 raportowano istotną statystycznie przewagę BER nad BSC w zakresie odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako redukcja wskaźnika napadów o $\geq 50\%$ oraz o $\geq 70\%$. Redukcję wskaźnika napadów o $\geq 50\%$ w grupie BER osiągnęło ponad 57% chorych, natomiast u połowy chorych leczonych BER raportowano redukcję wskaźnika napadów o $\geq 70\%$.

Wyniki przeprowadzonej analizy eksploracyjnej wykazały również, że BER jest skuteczny w zakresie redukcji wskaźnika napadów wymagających leczenia ratunkowego oraz redukcji częstości stosowania leczenia ratunkowego – dla obydwu punktów końcowych raportowano istotną statystycznie przewagę BER w dawce 150 mg nad BSC.

BER 150 mg był skuteczny także w zakresie redukcji liczby dni z objawami obrzęku naczynioruchowego. Dodatkowo, w grupie leczonej BER objawy trwały średnio ok. 10 dni krócej niż w grupie kontrolnej.

Poprawę wyniku w kwestionariuszu AE-QoL u chorych leczonych BER raportowano dla każdej z ocenianych domen. Z kolei średnia redukcja (poprawa) całkowitego wyniku w kwestionariuszu AE-QoL była o ok. 5 punktów większa w grupie BER względem BSC i o ponad 2-krotnie większa niż określona MCID. W kwestionariuszu TSQM istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść BER raportowano dla domen ogólnego zadowolenia oraz skuteczności leczenia.

Długoterminowa ocena skuteczności BER w badaniu APeX-2 (2. i 3. część badania)

W 2. i 3. części badania APeX-2 oceniono skuteczność leczenia BER odpowiednio w czasie 48 i 96 tyg.

BER w dawce 150 mg wykazał również długoterminową skuteczność w zakresie redukcji wskaźnika napadów, ocenianą w 48 oraz 96 tyg. leczenia. Średni wskaźnik napadów w grupie BER 150 mg $\rightarrow$ BER 150 mg⁴, zmniejszył się z 3,06 napadów na początku badania do 1,06 napadów w 48. tyg. Z kolei w grupie chorych, która w 24. tyg. zmieniła leczenie z BSC na BER, średni wskaźnik napadów HAE zmniejszył się z 2,83 na początku badania do 0,57 w 48 tyg. do 96. tyg. badania, średni

⁴ Grupa BER 150 mg $\rightarrow$ BER 150 mg obejmuje chorych, którzy kontynuowali leczenie BER w dawce 150 mg w 2. i 3. części badania, natomiast grupa BSC $\rightarrow$ BER 150 mg dotyczy chorych, którzy zmienili leczenie z BSC na BER w dawce 150 mg w momencie przystąpienia do 2. części badania

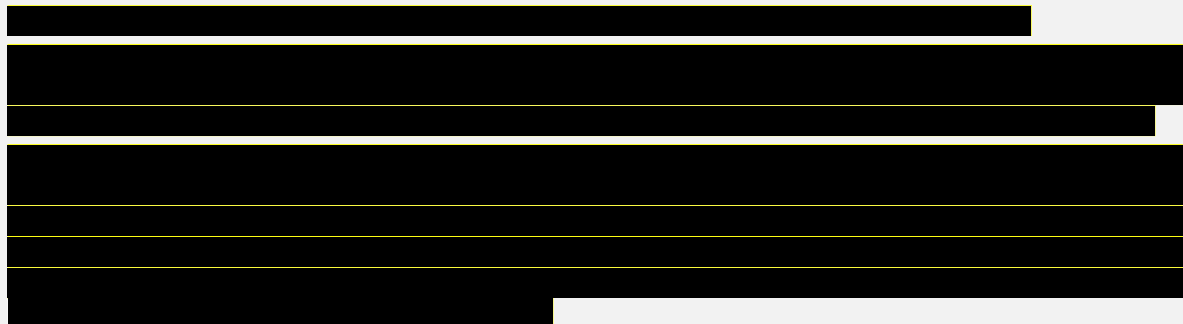
wskaźnik napadów HAE utrzymywał się na względnie niezmiennym poziomie zarówno w grupie BER 150 mg → BER 150 mg jak i BSC → BER 150 mg.

W 2. i 3. części badania, raportowano również dalszą poprawę wyniku w kwestionariuszu AE-QoL oraz TSQM w grupie BER 150 mg → BER 150 mg oraz BSC → BER 150 mg. Warto zaznaczyć, że aż 67% chorych leczonych BER 150 mg, osiągnęło istotną klinicznie poprawę wyniku w kwestionariuszu AE-QoL w 48 tyg. W 96. tyg. leczenia, zarówno w grupie BER 150 mg → BER 150 mg jak i BSC → BER 150 mg raportowano istotną klinicznie poprawę całkowitego wyniku w kwestionariuszu AE-QoL odpowiednio względem wartości początkowych oraz względem BSC. Co istotne, w czasie 96 tyg. leczenia, poprawę wyniku w kwestionariuszu TSQM raportowano dla wszystkich ocenianych domen zarówno w grupie BSC → BER 150 mg jak i BER 150 mg → BER 150 mg.

Długoterminowa ocena skuteczności BER w badaniu APeX-S

Badanie APeX-S wykazało, że leczenie BER w dawce 150 mg przez 96 tyg. prowadzi do klinicznie istotnej i trwałej redukcji częstości wskaźnika napadów HAE.

Berotrastat poprawił jakość życia i satysfakcję z leczenia. Istotne klinicznie różnice w AE-QoL (redukcja wyniku o ≥ 6 punktów) zaobserwowano już po 4 tygodniach leczenia. Średnia redukcja wyniku względem wartości początkowych wyniosła w tym okresie obserwacji -10,3 (SEM: 1,08) pkt. Redukcja wyniku względem wartości początkowych po 96 tyg. leczenia wyniosła -17,4 (SEM: 2,29) pkt. Dodatkowo, wyniki wszystkich poszczególnych domen kwestionariusza AE-QoL uległy znaczącej redukcji o co najmniej 11 punktów względem wartości początkowych po 96 tyg. leczenia.



Uzupełniająca analiza skuteczności BER

Analiza danych RWE z publikacji *Ahuja 2023* oraz z *ab. konf. Tachdjian 2024* potwierdziła skuteczność BER w zakresie redukcji napadów HAE. W obu badaniach stwierdzono istotną statystycznie różnicę w zakresie redukcji liczby napadów HAE, która w przypadku badania *Ahuja 2023* po 6 miesiącach leczenia wyniosła 51,9% w pierwszych trzech miesiącach leczenia i 64,9% w kolejnych 3. miesiącach. W badaniu przedstawionym w *ab. konf. Tachdjian 2024* w podgrupie chorych z ≥ 5 napadami/mies. redukcja wskaźnika napadów wyniosła -6,20 napadu/mies. po 12 miesiącach i -6,37 napadu/mies. po 18 miesiącach leczenia BER ($p < 0,001$), a w podgrupie z 2-4 napadami w wywiadzie redukcja wskaźnika wyniosła odpowiednio -1,45 napadu/mies. oraz -1,61 napadu/mies. ($p < 0,001$).

Dodatkowa analiza post-hoc z publikacji *Riedl 2024* wykazała, że BER skutecznie redukuje częstość napadów HAE, niezależnie od wcześniejszej profilaktyki. Chorzy, którzy zmienili leczenie z LAN na BER w dawce 150 mg, doświadczali niskiej częstości napadów ($\leq 0,5$ napadów na miesiąc), która utrzymywała się do 12. miesiąca. Ponadto, chorzy byli wolni od napadów HAE przez 98% dni w czasie rocznego leczenia.

WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA

Ocena bezpieczeństwa BER względem BSC w badaniu APeX-2 (1. część badania) – porównanie bezpośrednie

Ocenę bezpieczeństwa BER względem BSC w 1. części badania APeX-2 przeprowadzono dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tyg.

Analiza bezpieczeństwa BER w 24. tyg. badania wykazała, że wystąpienie ≥ 1 TEAE raportowano u podobnego odsetka chorych w obydwu grupach – odpowiednio 85% w grupie BER oraz ok. 77%

w grupie BSC. Wystąpienie TEAE stopnia 3. lub 4. raportowano jedynie u 1 chorego w grupie BER i u 4 chorych w grupie BSC. Co istotne, w grupie BER w czasie 24. tyg. nie raportowano wystąpienia żadnego TESAE, podczas gdy w grupie chorych przyjmujących BSC zgłoszono wystąpienie 3 TESAE.

Najczęstsze TEAE (występujące u $\geq 10\%$ chorych w grupie) dotyczyły zdarzeń z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń żołądka i jelit oraz zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej. Istotnie statystycznie różnice na niekorzyść interwencji badanej raportowano jedynie dla dwóch TEAE (wymioty i biegunka), natomiast dla pozostałych TEAE różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa BER w badaniu APeX-2 (2. i 3. część badania)

W czasie 48 i 96 tyg. wystąpienie ≥ 1 TEAE raportowano odpowiednio u 95% chorych w grupie BER 150 mg $\rightarrow$ BER 150 mg i u ok. 71% chorych w grupie BSC $\rightarrow$ BER 150 mg oraz u około 77% chorych w grupie BER 150 mg $\rightarrow$ BER 150 mg i u około 79% chorych w grupie BSC $\rightarrow$ BER 150 mg. Większość raportowanych TEAE miała stopień nasilenia łagodny lub umiarkowany. W czasie 48 tyg. badania, TEsAE raportowano jedynie u 2 chorych, natomiast w okresie obserwacji 48-240 tyg. jedynie u 3 chorych (zdarzenia te uznano za niezwiązane z badanym lekiem).

Najczęstsze TEAE w czasie 48 tyg. i w okresie 48-240 tyg. były zgodne ze zdarzeniami zaobserwowanymi w 1. części badania APeX-2 i obejmowały TEAE z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń żołądka i jelit oraz zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej. W 2. części badania najczęściej raportowano występowanie zakażeń górnych dróg oddechowych, natomiast w 3. części badania najczęstszym TEAE było zapalenie nosogardła.

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa BER w badaniu APeX-S

Berotrastat był dobrze tolerowany, a raportowane TEAE miały najczęściej łagodny/umiarkowany stopień nasilenia i charakter przejściowy. W grupie BER 150 mg tylko 3,8% chorych doświadczyło zdarzeń niepożądanych o 3. lub 4. stopniu nasilenia związanych z badanym lekiem, natomiast około 10% chorych całkowicie przerwało leczenie z powodu TEAE. Ciężkie TEAE raportowano u pojedynczych chorych. Najczęściej raportowanymi TEAE do 240 tyg. badania (występujące u >10% chorych) były zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych (zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardła), zaburzeń żołądka i jelit (ból brzucha, biegunka) oraz zaburzeń układu nerwowego (ból głowy).

[illegible]

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa BER

Zdarzenia niepożądane zgłaszane przez chorych w badaniu *Ahuja 2023* były zgodne z profilem bezpieczeństwa BER z badań klinicznych. Do najczęściej występujących AE należały skurcze brzucha, nudności, biegunka, wymioty oraz bóle głowy. Większość AE miała łagodny charakter i ustępowała w czasie sześciomiesięcznego okresu obserwacji.

W badaniu APeX-S (Riedl 2024) w grupie chorych, którzy przeszli z LAN na BER, nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem BER. U jednego chorego zgłoszono TEAE o stopniu nasilenia 3. lub 4., jednak nie było ono związane z leczeniem.

OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA I DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa dla BER wykorzystano dane pochodzące z *ChPL Orladeyo*®, dokumentu *FDA 2024* oraz baz danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków ADRReports i WHO UMC.

W *ChPL Orladeyo*® najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból brzucha (21%), biegunka (15%) i ból głowy (13%). Prawie wszystkie zdarzenia (98-99%) dotyczące bólu brzucha i biegunki miały charakter łagodny lub umiarkowany.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazach ADRReport oraz WHO UMC wśród chorych otrzymujących produkt leczniczy Orladeyo® należały zdarzenia z kategorii: zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz zaburzenia układu nerwowego.

Na podstawie informacji zidentyfikowanych w dokumentach *EMA EPAR 2021*, *EMA EPAR 2023* oraz *EMA EPAR 2023a*, ogólny stosunek korzyści do ryzyka stosowania BER w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom HAE został oceniony jako pozytywny.

WNIOSKI

Analiza efektywności klinicznej w oparciu o wyniki badania *APeX-2* [REDACTED] w populacji chorych w wieku ≥ 12 r.ż. z nawracającymi napadami wrodzonego obrzęku naczynioruchowego wykazała dla kluczowego punktu końcowego, tj. wskaźnika napadów HAE:

- znamienna statystycznie przewagę BER vs BSC (rozumianej jako brak długoterminowej profilaktyki napadów HAE, która w badaniu *APeX-2* obejmowała także możliwość stosowania leczenia ratunkowego, w celu przerywania ostrych napadów HAE);

Dodatkowo należy zaznaczyć, że berotralstat wykazał również istotną statystycznie przewagę względem BSC dla następujących punktów końcowych:

- odsetek chorych z $\geq 50\%$, $\geq 70\%$ oraz $\geq 90\%$ redukcją wskaźnika napadów HAE względem wartości początkowych;
- wskaźnik napadów HAE wymagających leczenia ratunkowego;
- średni stosunek liczby dni z objawami obrzęku naczynioruchowego do liczby dni, w których chorzy otrzymywali leczenie;
- wynik w kwestionariuszu TSQM.

Dodatkowo, jednoramienne dane dla berotralstatu z badania *APeX-2* potwierdzają jego skuteczność i bezpieczeństwo także w długim okresie obserwacji.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że berotralstat stanowi skuteczną oraz bezpieczną metodę leczenia napadów HAE. [REDACTED]

[REDACTED] Biorąc pod uwagę, że chorzy na HAE w Polsce mają obecnie dostęp do jednej finansowanej w tym wskazaniu terapii a także fakt, że berotralstat jest jedynym dostępnym doustnym inhibitorem kalikreiny osoczowej, stwierdzono, iż zasadnym jest objęcie finansowaniem ze środków publicznych berotralstatu i stosowanie go w praktyce klinicznej w Polsce.

1. Cel analizy

Zgodnie z Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Orladeyo® (berotralstat) stosowanego w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczynioruchowego jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.4.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;

-
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny dla interwencji (berotralstat)

Przegląd systematyczny (SLR) został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed),
- Embase,
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa berotralstatu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków⁵ (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

⁵ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych, tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.

Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania jednoramienne oceniono w skali NICE [Formularz NICE].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2023].

W załączniku 0 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (berotralstat). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, tn – nazwa handlowa. Przeszukiwanie przeprowadzono przez wyszukiwarke Embase i Pubmed, przy czym obydwie bazy przeszukają zasoby bazy Medline. W celu wykluczenia potencjalnych duplikatów w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza część wspólną z baz Embase i Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to All fields i All text).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych dla berotralstatu w leczeniu wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 16.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 16.3.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – SLR dla berotralstatu

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli i młodzież w wieku ≥ 12 r.ż. z nawracającymi napadami wrodzonego obrzęku naczynioruchowym (HAE). Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami <i>ChPL Orladeyo</i> ®. <u>Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami programu lekowego.</u>	Populacja inna niż w kryteriach włączenia, np. chorzy w wieku < 12 r.ż., chorzy z nabytym obrzękiem naczynioruchowym, chorzy rasy innej niż kaukaska (np. Azjaci)
Interwencja	Berotralstat stosowany zgodnie z <i>ChPL Orladeyo</i> ®. Dawkowanie Zalecana dawka u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat o masie ciała ≥ 40 kg to 150 mg berotralstatu raz na dobę. W przypadku pominięcia dawki berotralstatu chory powinien przyjąć pominiętą dawkę tak szybko, jak to możliwe, nie przekraczając stosowania jednej dawki na dobę. Produkt leczniczy Orladeyo® nie jest przeznaczony do leczenia ostrych napadów HAE. Sposób podawania Produkt leczniczy Orladeyo® jest przeznaczony do stosowania doustnego. Kapsułkę można przyjąć z jedzeniem o dowolnej porze dnia.	Inna niż berotralstat.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory ⁶	Lanadelumab (LAN) Dawkowanie zgodne z ChPL Takhzyro®.	Niezgodny z założonymi
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: - wskaźnik napadów HAE (m.in. liczba napadów HAE na miesiąc, odpowiedź na leczenie – ≥50%, ≥70%, ≥90% redukcja wskaźnika napadów HAE względem wartości początkowych); - liczba dni z objawami obrzęku naczynioruchowego; - liczba dni wolnych od napadów HAE; - jakość życia (w kwestionariuszu TSQM, AE-QoL); - profil bezpieczeństwa.	Niezgodne z założonymi, m.in. parametry farmakokinetyczne, farmakodynamiczne
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, analizy <i>post-hoc</i>
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁷).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje pełnotekstowe. Komentarz: Abstrakty konferencyjne włączane będą wyłącznie dla włączonych już do analizy badań opublikowanych w pełnym tekście i tylko gdy będą zawierały wyniki dotyczące dłuższego niż w publikacji pełnotekstowej okresu obserwacji.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki

⁶ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

⁷ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.6. Wyniki przeglądu systematycznego

3.6.1. Pierwotny przegląd systematyczny dla BER

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 213 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

W wyniku przeszukiwania baz dodatkowych (FDA, EMA, URPLWMIpB, ADRReports, WHO UMC) odnaleziono 55 rekordów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów zidentyfikowano 16 publikacji, w tym:

- badania pierwotne – 3 publikacje do badania APeX-2: *Zuraw 2021, Wedner 2021, Kiani-Alikhan 2024* oraz 2 publikacje do badania APeX-S: *Farkas 2021, ab.konf. Aygoren-Pursun 2023*;
- badania wtórne – 3 publikacje: *Beard 2022, Watt 2023, Powell 2022⁸*;

⁸ Publikacje *Powell 2022* i *Watt 2023* zostały zidentyfikowane, jednak charakteryzowały się znaczącymi ograniczeniami metodologicznymi i w związku z tym nie należy traktować ich jako włączone, a tym samym jako wiarygodne źródło danych umożliwiające wnioskowanie na temat porównania berotralstatu z komparatorem

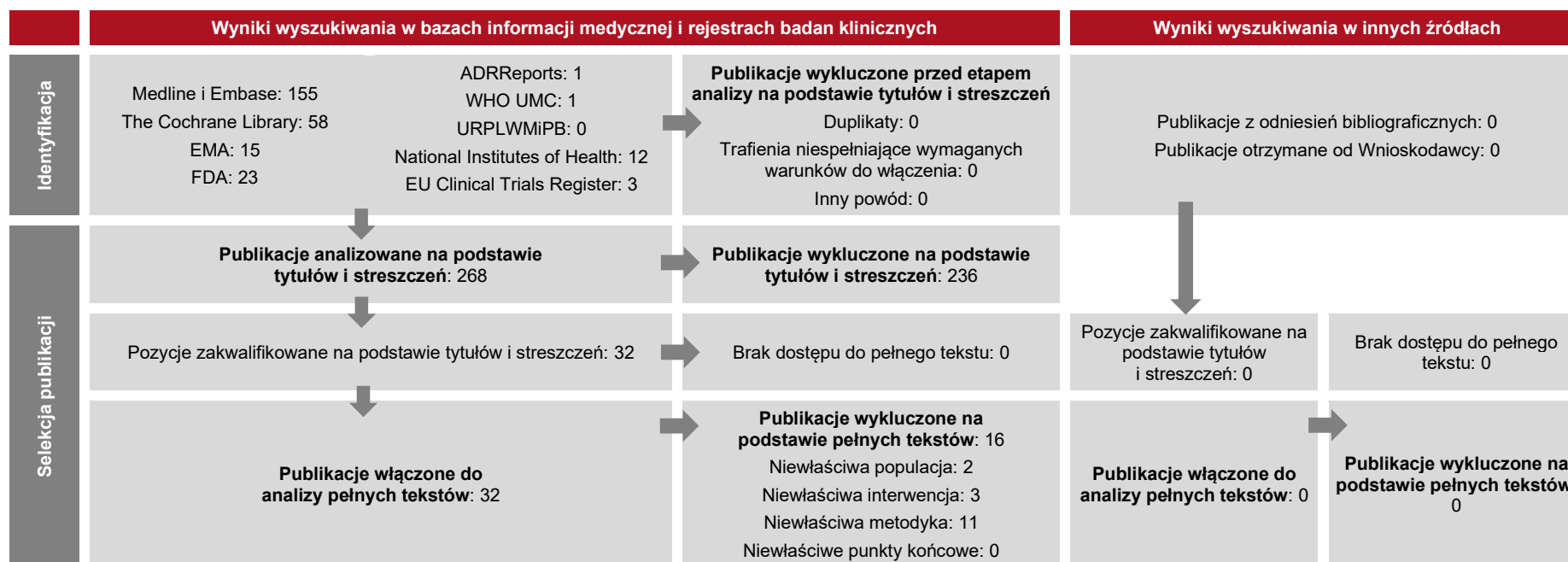
-
- publikacje do opisu dodatkowego bezpieczeństwa lub opisu stosunku korzyści do ryzyka – 8 publikacji: *EMA EPAR 2021, EMA RMP 2021, EMA EPAR 2023, EMA EPAR 2023a, ChPL Orladeyo®, FDA 2023, ADRReports 2024, WHO UMC 2024*.

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono zakończonych i nieopublikowanych badań klinicznych dla wnioskowanej interwencji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁹ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 19.3.

⁹ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla berotralstatu



	Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej i rejestrach badań klinicznych	Wyniki wyszukiwania w innych źródłach
Badania włączone	Publikacje włączone do analizy: 16 Publikacje do badań pierwotnych: 5 (3 publikacje do badania APeX-2: <i>Zuraw 2021, Wedner 2021, Kiani-Alikhan 2024</i> oraz 2 publikacje do badania APeX-S: <i>Farkas 2021, ab.konf. Aygoren-Pursun 2023</i>) Publikacje do badań wtórnych: 3 (<i>Beard 2022, Watt 2023, Powell 2022¹⁰</i>) Dokumenty EMA włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa lub stosunku korzyści do ryzyka: 4 (<i>EMA EPAR 2021, EMA RMP 2021, EMA EPAR 2023, EMA EPAR 2023a</i>) Pozostałe dokumenty do dodatkowej oceny bezpieczeństwa: 4 (<i>ChPL Orladeyo®, FDA 2023, ADRReports 2024, WHO UMC 2024</i>)	

¹⁰ Publikacje *Powell 2022* i *Watt 2023* zostały zidentyfikowane, jednak charakteryzowały się znaczącymi ograniczeniami metodologicznymi i w związku z tym nie należy traktować ich jako włączone, a tym samym jako wiarygodne źródło danych umożliwiające wnioskowanie na temat porównania berotralstatu z komparatorem

3.6.2. Aktualizacja przeglądu systematycznego dla BER

W związku z pismem OT.423.1.39.2025.8.KO z dnia 25 czerwca 2025 r. w sprawie minimalnych wymagań zaktualizowano przeglądy pierwotnie przeprowadzone we wrześniu 2024 r. Na podstawie aktualizacji przeglądów do analizy zidentyfikowano dodatkowo 2 publikacje: publikację *Farkas 2025* do badania *APeX-S* oraz opracowanie wtórne *Walsh 2025*.

W związku z odnalezieniem najnowszej publikacji do badania *APeX-S* (publikacja *Farkas 2025*) zawierającej ostateczne wyniki tego badania, z przeglądu ostatecznie wykluczono ab konf. *Aygoren-Pursun 2023*, ponieważ nie zawierał on danych stanowiących uzupełnienie wyników do najnowszej publikacji pełnotekstowej.

Dokonano również aktualizacji informacji pochodzących ze stron urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

Biorąc pod uwagę powyższe, ostatecznie zidentyfikowano łącznie 17 publikacji:

- badania pierwotne:
 - 3 publikacje do badania *APeX-2*: *Zuraw 2021*, *Wedner 2021*, *Kiani-Alikhan 2024* oraz 2 publikacje do badania *APeX-S*: *Farkas 2021*, *Farkas 2025*;
- 4 opracowania wtórne: *Beard 2022*, *Watt 2023*, *Powell 2022*, *Walsh 2025*¹¹;
- 8 publikacji do opisu dodatkowego bezpieczeństwa lub opisu stosunku korzyści do ryzyka: *EMA EPAR 2021*, *EMA RMP 2021*, *EMA EPAR 2023*, *EMA EPAR 2023a*, *ChPL Orladeyo®*, *FDA 2024*, *ADRReports 2025*, *WHO UMC 2025*.

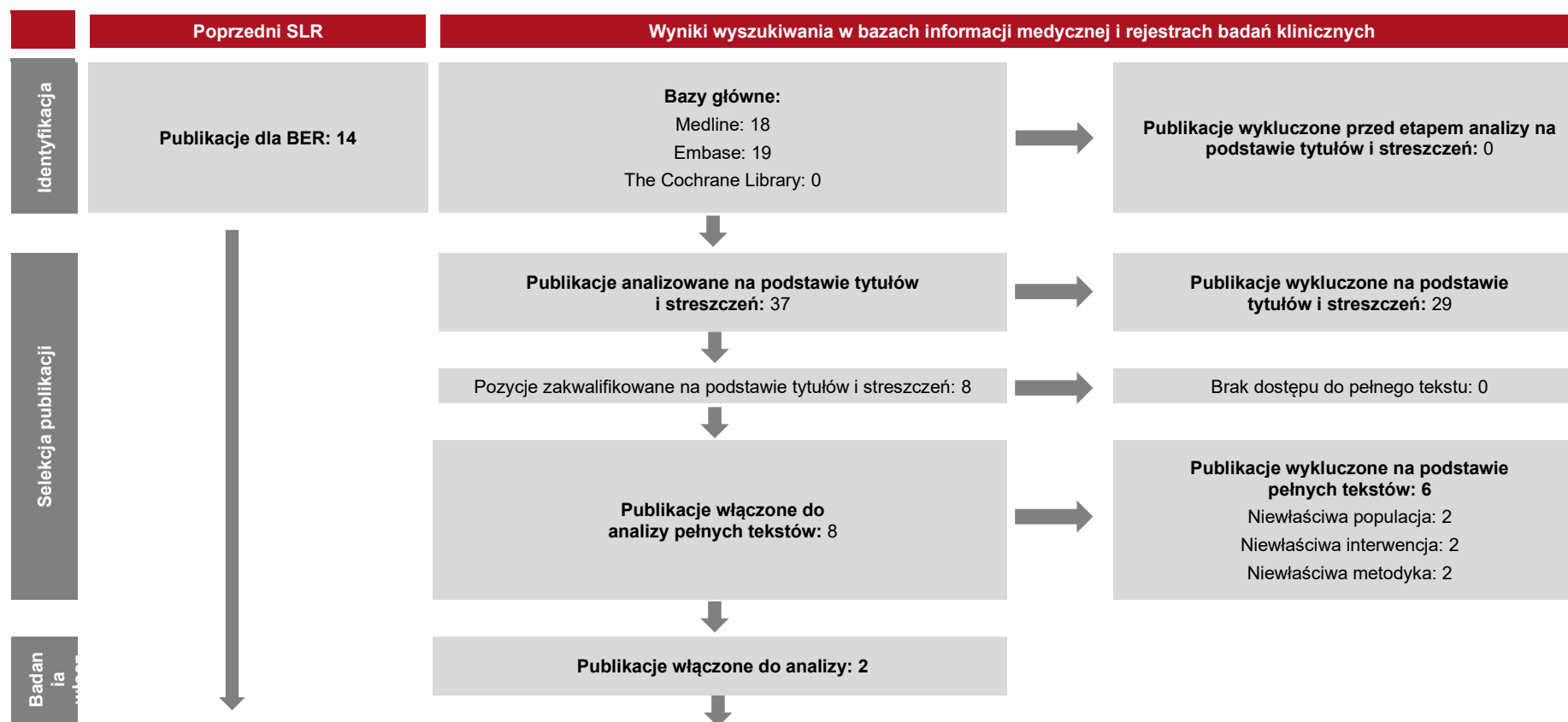
Poszczególne etapy wyboru publikacji wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2) [PRISMA]. Podczas selekcji tytułów i streszczeń

¹¹ Publikacje *Powell 2022*, *Watt 2023* oraz *Walsh 2025* zostały zidentyfikowane, jednak charakteryzowały się znaczącymi ograniczeniami metodologicznymi i w związku z tym nie należy traktować ich jako włączone, a tym samym jako wiarygodne źródło danych umożliwiające wnioskowanie na temat porównania berotralstatu z komparatorem

współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,98 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1.

Rysunek 2.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – aktualizacja przeglądu dla berotralstatu



	Poprzedni SLR	Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej i rejestrach badań klinicznych
		Badania włączone: 15 publikacji – włączonych w ramach pierwotnego przeglądu: 4 publikacje do badań pierwotnych, 3 publikacje do badań wtórnych, 4 dokumenty EMA włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa lub stosunku korzyści do ryzyka oraz 4 dokumenty do dodatkowej oceny bezpieczeństwa oraz 2 publikacje włączone w ramach aktualizacji (<i>Farkas 2025 i Walsh 2025</i>)¹²

¹² Publikacje *Powell 2022*, *Watt 2023* oraz *Walsh 2025* zostały zidentyfikowane, jednak charakteryzowały się znaczącymi ograniczeniami metodologicznymi i w związku z tym nie należy traktować ich jako włączone, a tym samym jako wiarygodne źródło danych umożliwiające wnioskowanie na temat porównania berotralstatu z komparatorem

3.7. Publikacje włączone do analizy

3.7.1. Badania wtórne

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego wraz z aktualizacją zidentyfikowano 4 przeglądy systematyczne: *Beard 2022*, *Watt 2023*, *Powell 2022*, *Walsh 2025* spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

W ramach oceny przeglądów *Watt 2023*, *Powell 2022* oraz *Walsh 2025* zidentyfikowano szereg ograniczeń metodologicznych, które w zdecydowany sposób obniżyły jakość tych przeglądów, przez co wnioskowanie na ich podstawie uznano za niezasadne i obciążone wysokim ryzykiem błędu. Ograniczenia badań *Watt 2023* i *Walsh 2025* dokładnie omówiono w rozdziale 4.2.3). Z kolei do przeglądu *Powell 2022* włączano jedynie badania, które miały wpływ na zatwierdzenie BER przez FDA, lub które dostarczyły nowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa BER w leczeniu HAE. Dodatkowo, w przeglądzie *Powell 2022* nie uwzględniono żadnych dodatkowych wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa berotralstatu poza tymi zawartymi w pełnotekstowych publikacjach włączonych do niniejszej analizy. Z uwagi na powyższe ograniczenia, odstąpiono od szczegółowego opisywania ww. 3 przeglądów systematycznych.

Na podstawie klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, przegląd *Beard 2022* został zakwalifikowany do kategorii IA. Na podstawie skali AMSTAR 2, w oparciu o którą przeprowadzono analizę jakości przeglądu, wykazano, że przegląd *Beard 2022* charakteryzuje się wysoką jakością.

W związku z faktem, iż w odnalezionym przeglądzie przeszukiwanie baz zakończono 3 sierpnia 2021 r., należy podkreślić, że może on nie uwzględniać wszystkich kluczowych informacji.

Wnioski wynikające z włączonego przeglądu wskazują na skuteczność stosowania berotralstatu w zapobieganiu napadom HAE. W badaniach klinicznych włączonych do przeglądu wykazano, że berotralstat w dawce 150 mg na dobę jest bezpieczną opcją terapeutyczną. Autorzy przeglądu *Beard 2022* omawiają również pozytywny wpływ berotralstatu na jakość życia chorych, co może być związane z doustną drogą podania leku, preferowaną przez chorych.

Wnioski z przeglądu systematycznego *Beard 2022* oraz jego pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 16.5 oraz 16.6.

3.7.2. Badania pierwotne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego włączono do analizy:

- randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo badanie 3 fazy *APeX-2*, z otwartym przedłużeniem (publikacja *Zuraw 2021*, *Wedner 2021* oraz *Kiani-Alikhan 2024*);
- długoterminowe, jednoramienne, otwarte, nierandomizowane badanie 2 fazy *APeX-S* (publikacja główna *Farkas 2025* oraz *Farkas 2021*).

Badanie *APeX-2*

W badaniu *APeX-2*, porównano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia BER względem PLC. Przez cały okres badania, chorzy mieli jednak możliwość leczenia w ramach BSC, które obejmowało stosowanie terapii w celu przerywania ostrych napadów HAE (m.in. ikatybant, inhibitory C1-esterazy, ekallantyd). W związku z tym, że zarówno grupa kontrolna, jak i grupa badana miały możliwość stosowania najlepszego leczenia wspomagającego, rozumianego jako leczenie ratunkowe do przerywania ostrych napadów HAE (odpowiednio PLC+BSC i BER+BSC), w celu zachowania przejrzystości analiz w raporcie, grupę chorych przypisanych do ramienia placebo oznaczono jako grupę BSC, natomiast grupę chorych przypisanych do ramienia interwencji badanej jako grupę BER.

Badanie *APeX-2* składało się z trzech części:

- części 1 (0.-24. tyg.) – randomizowanego, podwójnie zaślepionego okresu badania, w którym oceniono skuteczność BER w dawce 110 mg lub 150 mg względem PLC (BSC) (publikacja *Zuraw 2021*);
- części 2 (24. – 48. tyg.) – okresu badania z ponowną randomizacją, w którym chorzy przyjmujący w części 1 badania PLC (BSC), zostali ponownie randomizowani do leczenia BER w dawce 110 mg lub 150 mg (BSC → BER 110 mg, BSC → BER 150 mg), natomiast chorzy przyjmujący w części 1 badania BER kontynuowali dotychczasowe leczenie (BER 110 mg → BER 110 mg, BER 150 mg → BER 150 mg) (publikacja *Wedner 2021*);

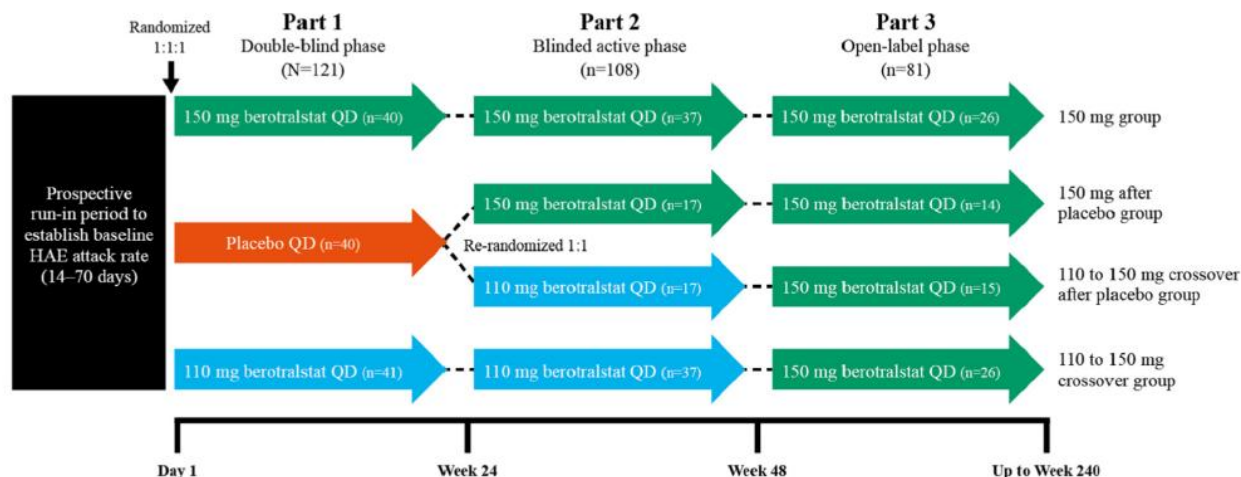
- części 3 (48. tyg. – 96. tyg.) – otwartego okresu badania, w którym wszyscy chorzy przyjmowali BER w dawce 150 mg (publikacja *Kiani-Alikhan 2024*).

Warto zaznaczyć, że dawka BER 110 mg jest niezgodna z zarejestrowaną, dlatego w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki wyłącznie dla dawki BER 150 mg (grupy chorych: BER 150 mg, BSC → BER 150 mg, BER 150 mg → BER 150 mg).

Do badania włączano chorych w wieku ≥ 18 lat (badanie główne) lub w wieku od 12 do 17 lat (badanie dodatkowe) z masą ciała ≥ 40 kg oraz z klinicznym rozpoznaniem HAE typu I lub II, zdefiniowanego jako stężenie funkcjonalne C1-INH $< 50\%$ i stężenie składowej C4 dopełniacza poniżej zakresu referencyjnego dolnej granicy normy, zgodnie z oceną w okresie badań przesiewowych.

Poniżej przedstawiono schemat badania.

Rysunek 3.
Schemat badania APeX-2



Źródło: APeX-2 (*Kiani-Alikhan 2024*)

Badanie APeX-S

Celem badania APeX-S była długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa BER w populacji chorych z HAE.

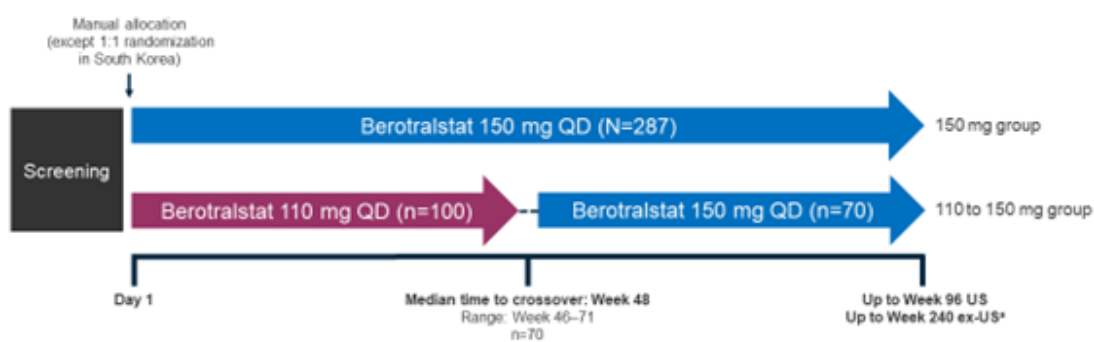
Do badania włączono chorych w wieku ≥ 18 r.ż. oraz ≥ 12 r.ż. do 17 r.ż. (w krajach gdzie jest to dozwolone) z rozpoznaniem HAE-C1-INH, potwierdzonym na podstawie funkcjonalnego stężenia C1-INH ($< 50\%$ w teście chromogennym) i stężenia składowej C4 dopełniacza poniżej dolnej granicy normy, ocenianej podczas badania przesiewowego (w przypadku chorych

niestosujących BER w wywiadzie), którzy brali udział w badaniu APeX- 2 lub takich, którzy w opinii badacza, mogli odnieść korzyści z leczenia BER.

W badaniu APeX-S przedstawiono skuteczność BER stosowanego w dawce 110 mg/dzień lub 150 mg/dzień. Warto jednak zaznaczyć, że dawka 110 mg jest niezgodna z zarejestrowaną, dlatego w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki wyłącznie dla dawki BER 150 mg.

Poniżej przedstawiono schemat badania.

Rysunek 4. Schemat badania APeX-S



Źródło: Farkas 2025

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 16.7.

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
APeX-2	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy 3, składające się z 3 części: - część 1.: randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo ; - część 2.: randomizowane, podwójnie zaślepione; - część 3.: otwarte, jednoramienne przedłużenie badania, obejmujące prospektywny okres próbny (do 70 dni; zastosowany w celu określenia wyjściowej częstości napadów) Klasyfikacja AOTMiT: Część 1. i 2.: IIA; Część 3.: IID. Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Część 1. i 2.: Jadad: 5/5 Część 3.: NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno) Ocena RoB-2: niskie ryzyko	część 1: 24 tygodnie; część 2.: 48 tygodni; część 3.: do 240 tygodni	Populację stanowili chorzy w wieku ≥18 lat (badanie główne) lub w wieku od 12 do 17 lat (badanie dodatkowe) z rozpoznaniem klinicznym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II	Część 1.: - BER 110 mg: N=41* - BER 150 mg: N=40 - BSC: N=40 Część 2.: - BER 150 mg→BER 150 mg: N=37 - BER 110 mg→BER 110 mg: N=37* - BSC →BER 150 mg: N=17 - BSC →BER 110 mg: N=17* Część 3.: - BER 150 mg→BER 150 mg: N=26 - BSC →BER 150 mg: N=14 - BSC →BER 110 mg → BER 150 mg: N=15* - BER110 mg → BER 150 mg: N=26*	Część 1. i 2.: berotralstat p.o.110 mg/dzień (2 kapsułki w dawce 55 mg)* lub berotralstat 150 mg/ dzień p.o. (2 kapsułki w dawce 75 mg) + leczenie ratunkowe Część 3.: berotralstat 150 mg/dzień p.o. (2 kapsułki w dawce 75 mg) + leczenie ratunkowe	Część 1. placebo p.o. (2 kapsułki dziennie w celu zachowania zaślepienia) + leczenie ratunkowe Część 2. i 3.: n/d
						Uwagi: W analizie przedstawiono wyłącznie wyniki dla grupy stosującej <u>BER w dawce 150 mg</u>. Leczenie ratunkowe: chorzy przez cały okres badania musieli mieć dostęp do ≥1 metody leczenia ratunkowego (tj. ikatybant, osoczopochodne C1-INH, ekallantyd, rekombinowany C1-INH lub ludzki C1-INH – produkt leczniczy Cinryze®) Leczenie profilaktyczne: w badaniu niedozwolone było stosowanie innego długoterminowego leczenia profilaktycznego napadów HAE. Chorzy mieli możliwość krótkotrwałego leczenia profilaktycznego (w przypadku nieplanowanego wcześniej zabiegu).	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
APeX-S	Eksperymentalne bez grupy kontrolnej, długoterminowe, otwarte, nierandomizowane fazy II Klasyfikacja AOTMiT: IID Podejście do testowanej hipotezy: n/d	NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	maks. 240 tyg.	Populację stanowili chorzy w wieku ≥18 lat oraz w wieku od 12 do 17 lat (w krajach, gdzie jest to dozwolone) z rozpoznaniem klinicznym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego	Publikacja <i>Farkas 2025</i> : • BER 150 mg: N=287 • BER 110 mg*: N=100 Publikacja <i>Farkas 2021</i> : • BER 150 mg: N=127 • BER 110 mg*: N=100	berotralstat 150 mg/dzień p.o. lub berotralstat 110 mg/dzień p.o* (+ leczenie ratunkowe)	n/d
						Uwagi: W analizie przedstawiono wyłącznie wyniki dla grupy stosującej <u>BER w dawce 150 mg</u> . Leczenie ratunkowe: wszyscy chorzy musieli mieć dostęp do leczenia ratunkowego stosowanego w leczeniu ostrych napadów HAE, tj. ikatybant, dowolne osoczipochodne C1-INH, ekallantyd oraz rekombinowany C1-INH. Leczenie profilaktyczne: chorzy w momencie przystąpienia do badania mogli kontynuować otrzymywanie dotychczasowych terapii profilaktycznych (np. C1-INH, kwas traneksamowy, lanadelumab). Badacze mogli wprowadzać modyfikacje dawki i schematu leczenia profilaktycznego (zmniejszać dawkę, zaprzestać stosowania) w zależności od korzyści z codziennego stosowania BER ¹³ .	

*grupa przyjmująca dawkę BER 110 mg niezgodną z ChPL Orladeyo® i niebędącą przedmiotem niniejszej analizy

¹³ zgodnie z protokołem do badania APeX-S, badacze mogli ocenić odpowiedź na leczenie BER i zmodyfikować dotychczasowy schemat leczenia profilaktycznego u chorego lub przerwać dotychczasowe leczenie profilaktyczne (za pomocą C1-INH, kwasu traneksamowego, lanadelumabu) jeśli było to uzasadnione klinicznie

3.7.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 16.7. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.8.

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [Jani 2005, Jani 2004]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 3.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Wskaźnik napadów HAE	<i>APeX-2</i>	Wskaźnik napadów HAE potwierdzonych przez badacza w czasie 24. tyg. stanowił w badaniu <i>APeX-2</i> (część 1) pierwszorzędowy punkt końcowy. Liczba i wskaźnik napadów HAE potwierdzonych przez badacza w czasie 48 i 96 tyg. stanowiły w badaniu <i>APeX-2</i> (część 2 i 3) drugorzędowe punkty końcowe. Wskaźnik napadów zdefiniowano jako liczbę napadów HAE przypadającą na miesiąc (28 dni) w całym okresie badania.	Im niższy wskaźnik napadów HAE, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Celem leczenia HAE jest ciągła redukcja częstości napadów.
	<i>APeX-S</i>	Ocena skuteczności, w tym ocena wskaźników napadów w czasie 96 tyg. stanowiła drugorzędowy punkt końcowy badania <i>APeX-S</i> . W publikacji <i>Farkas 2025</i> wskazano następujące kryterium definiowania napadu: W czasie napadu musi wystąpić co najmniej 1 objaw obrzęku, chorzy musi odpowiedzieć przecząco na pytanie „czy mógł istnieć alternatywny powód powstania objawów HAE, np. reakcja alergiczna?”, napad musi być odrębny od poprzedniego napadu (>24h), czas trwania nieleczzonego napadu musi wynosić >24h.		
Wynik w kwestionariuszu AE-QoL	<i>APeX-2</i>	Średnia zmiana całkowitego wyniku w skali AE-QoL w czasie 24., 48. i 96. tyg. względem wartości początkowych stanowiła w badaniu <i>APeX-2</i> drugorzędowy punkt końcowy. AE-QoL to zwalidowany kwestionariusz, składający się z 4 domen i 17 elementów, specyficzny dla obrzęku naczynioruchowego. Wyniki zawierają się w przedziale 0 (najlepszy wynik), 100 (najgorszy wynik).	Im większa redukcja wyniku w kwestionariuszu AE-QoL względem wartości początkowych, tym skuteczniejsze leczenie.	MCID dla całkowitego wyniku w kwestionariuszu AE-QoL w analizowanej populacji chorych zdefiniowano jako zmianę o 6 punktów.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	APeX-S	Ocena skuteczności, w tym ocena średniej wyniku w skali AE-QoL w czasie 96 tyg., badania stanowiła w badaniu APeX-S drugorzędowy punkt końcowy.		
Liczba dni z objawami obrzęku naczynioruchowego	APeX-2	Średnia liczba dni z objawami obrzęku naczynioruchowego oraz średnia liczba dni z objawami obrzęku naczynioruchowego w stosunku do liczby dni, w których chorzy otrzymywali leczenie w 24. tyg. stanowiły w badaniu APeX-2 drugorzędowe punkty końcowe.	Im mniejsza liczba dni z objawami obrzęku naczynioruchowego, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Celem leczenia HAE jest ciągła redukcja czasu trwania i częstotliwości napadów.
	APeX-S	Ocena skuteczności, w tym ocena liczby dni bez objawów obrzęku naczynioruchowego w czasie 96 tyg., badania stanowiła w badaniu APeX-S drugorzędowy punkt końcowy.		
Wskaźnik napadów HAE w okresie „steady-state”	APeX-2	Wskaźnik napadów HAE potwierdzonych przez badacza w okresie „steady-state” (dzień 8. – 24. tyg.) stanowił w badaniu APeX-2 (część 1) drugorzędowy punkt końcowy.	Im niższy wskaźnik napadów HAE, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Celem leczenia HAE jest ciągła redukcja częstotliwości napadów.
Wynik w kwestionariuszu TSQM	APeX-2	Średnia zmiana wyników uzyskanych w kwestionariuszu TSQM w czasie 24., 48. i 96. tyg. względem wartości początkowych stanowiła w badaniu APeX-2 drugorzędowy punkt końcowy. Kwestionariusz dotyczący satysfakcji z leczenia (TSQM) składa się z 4 podskal (skuteczność, zdarzenia niepożądane, udogodnienia, ogólne zadowolenie) ocenianych łącznie w 14 pytaniach. Wyniki zawierają się w przedziale 0 (najgorszy wynik), 100 (najlepszy wynik).	Im wyższy wynik w kwestionariuszu TSQM, tym większa skuteczność leczenia	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Wykazano, że zadowolenie chorego wpływa na jego decyzje i zachowania związane ze zdrowiem, co z kolei w istotny sposób wpływa na skuteczność leczenia. Dodatkowo, zadowolenie z przyjmowanych leków jest czynnikiem prognostycznym

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				kontynuacji leczenia i prawidłowego stosowania leków. Ocena satysfakcji z leczenia może być najbardziej przewidywalnym wskaźnikiem zadowolenia i przestrzegania zaleceń przez chorych [Atkinson 2004].
Odpowiedź na leczenie – odsetek chorych z $\geq 50\%$, $\geq 70\%$ oraz $\geq 90\%$ redukcją wskaźnika napadów HAE	APeX-2	Odsetek chorych, u których raportowano redukcję wskaźnika napadów HAE w 24. tyg. względem wartości początkowych odpowiednio o $\geq 50\%$, $\geq 70\%$ oraz $\geq 90\%$ stanowił w badaniu APeX-2 (część 1.) eksploracyjny punkt końcowy. Redukcja wskaźnika napadów o $\geq 50\%$, $\geq 70\%$ oraz $\geq 90\%$ została obliczona w oparciu o skorygowaną liczbę napadów (ang. <i>adjusted subject-reported HAE attack</i>)	Im większy odsetek chorych z redukcją wskaźnika napadów HAE tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Celem leczenia HAE jest ciągła redukcja częstości napadów.
Wskaźnik stosowania leczenia ratunkowego	APeX-2	Wskaźnik stosowania leczenia ratunkowego, zdefiniowany jako liczba dni z leczeniem ratunkowym na miesiąc w czasie 24. tyg. leczenia, stanowił w badaniu APeX-2 (część 1.) eksploracyjny punkt końcowy.	Im niższy wskaźnik stosowania leczenia ratunkowego, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Celem leczenia HAE jest ciągła redukcja częstości napadów, a tym samym konieczności stosowania leczenia ratunkowego.
Wskaźnik napadów HAE wymagających leczenia ratunkowego	APeX-2	Wskaźnik napadów HAE potwierdzonych przez badacza, leczonych z zastosowaniem leczenia ratunkowego stanowił w badaniu APeX-2 (część 1.) eksploracyjny punkt końcowy.	Im niższy wskaźnik napadów leczonych z zastosowaniem leczenia ratunkowego, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Celem leczenia HAE jest ciągła redukcja częstości napadów, a tym samym

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				konieczności stosowania leczenia ratunkowego.
Liczba dni wolnych od napadu HAE	APeX-2	Liczba dni wolnych od napadu HAE na podstawie oceny chorego była punktem końcowym w badaniu APeX-2 (część 3.). Dni wolne od napadów obliczono, odejmując liczbę dni z objawami obrzęku naczynioruchowego od czasu trwania okresu raportowania będącego przedmiotem zainteresowania dla każdego chorego.	Im wyższa liczba dni wolnych od napadu HAE, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Celem leczenia HAE jest ciągła redukcja częstości napadów, a tym samym zwiększanie liczby dni wolnych od napadów.
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	Ogółem	Według Cochrane Handbook [Higgins 2023] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane. Związek z badanym lekiem: - niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; - związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; - możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; - prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem;	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku. Im mniejsza częstość występowania małopłytkowości oraz im większa częstość występowania wzrostu płytek krwi/ANC ¹⁴ , tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii. Im krótszy czas trwania cytopenii indukowanej leczeniem oraz im krótszy czas do zwiększenia liczby płytek krwi, tym większe	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]

¹⁴ bezwzględna liczba neutrofilii

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		- definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>): 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); 5. – śmiertelny. Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza: - ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); - umiarkowane; - łagodne.	bezpieczeństwo stosowanej terapii. Im mniejsza liczba wykonanych transfuzji, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii. Im mniejsza częstość występowania hospitalizacji i krótszy czas spędzony na oddziale intensywnej terapii, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.	
	APeX-2	W części 2. i 3. badania APeX-2 punkty końcowe związane z bezpieczeństwem były pierwszorzędowymi punktami końcowymi. Oceniane punkty końcowe to: - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia; - ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia;		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		• zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zakończenia leczenia; • zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (wysypka); • zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi w obrębie jamy brzusznej; • nieprawidłowe parametry laboratoryjne.		
	APeX-S	Pierwszorzędownym punktem końcowym badania APeX-S była ocena długoterminowego bezpieczeństwa i tolerancji codziennego dawkowania doustnego BER u chorych na HAE. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa obejmowały odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE), TEAE stopnia 3 (ciężkie) lub 4 (zagrożające życiu), ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TESAE), przerwanie leczenia z powodu TEAE oraz nieprawidłowości laboratoryjne stopnia 3 lub 4 związane z leczeniem. Oceniano przez maks. 240 tyg.		

3.8. Zasady ekstrakcji i analiza statystyczna

3.8.1. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona każdorazowo przez 2 z 3 analityków [REDACTED] [REDACTED] według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Orladeyo] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 16.9);
- jako nadrzędne źródło danych dla badania APeX-2 traktowano publikacje pełnotekstowe: *Zuraw 2021* (1. część badania), *Wedner 2021* (2. część badania), *Kiani-Alikhan 2024* (3. część badania), natomiast dla badania APeX-S publikację pełnotekstową *Farkas 2025*. W przypadku niepełnych danych w w/w publikacjach, analizę uzupełniono o dane z *EMA EPAR 2021*. Wyniki dodatkowe lub dla dłuższego okresu obserwacji przedstawiono w oparciu o *ChPL Orladeyo®* i abstrakty konferencyjne;
- nie ekstrahowano wyników dotyczących BER w dawce 110 mg z badania APeX-2 i APeX-S (dawka niezgodna z *ChPL Orladeyo®*) – dotyczy grupy BER 110 mg (1. część badania) oraz grup BSC → BER 110 mg i BER 110 mg → BER 150 mg (2. i 3. część badania);
- eksploracyjne punkty końcowe dotyczące wskaźnika napadów z 1. części badania APeX-2, przedstawiono w ramach analizy uzupełniającej (w załącznikach);
- w przypadku publikacji *Zuraw 2021* oraz *Kiani-Alikhan 2024* wnioskowanie o istotności statystycznej między grupami lub względem wartości początkowych/BSC przeprowadzono wyłącznie na podstawie p-wartości podanych przez autorów badania. Przyjęte w ramach niniejszej analizy podejście, uwarunkowane jest złożonym planem analizy statystycznej badania APeX-2, w którym zastosowano zarówno testowanie hierarchiczne jak i analizę kowariancji;
- dla wyników skuteczności w badaniu APeX-2, dla których autorzy badania nie przeprowadzili testowania statystycznego, parametry RD i MD zostały obliczone poglądowo (w celu spełnienia wymagań określonych Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań) i odstąpiono od interpretacji istotności statystycznej na ich podstawie;

- dla wyników bezpieczeństwa w badaniu *APeX-2*, dla których autorzy badania nie przeprowadzili testowania statystycznego, obliczono parametry względne i bezwzględne, oraz ze względu na fakt, iż ocena bezpieczeństwa nie była testowana hierarchicznie, wnioskowanie o istotności statystycznej uzyskanych różnic oparto o przedziały ufności parametru RD;
- odstąpiono od odczytywania samodzielnie danych z wykresów przedstawionych w publikacjach *Zuraw 2021*, *Wedner 2021*, *Kiani-Alikhan 2024*;
- wyniki badania *APeX-2* przedstawiono dla okresu podwójnie zaślepionego badania, który wynosił 24 tyg. (1. część badania), następnie dla 48 tyg. (2. część badania) oraz dla minimum 96. tyg. (3 część badania). Odstąpiono od ekstrakcji wyników dla dodatkowych pośrednich okresów obserwacji (dane dla okresów pośrednich są widoczne na wykresach obrazujących zmianę analizowanego efektu zdrowotnego w czasie, co jest wystarczające do przedstawienia wiarygodnego wnioskowania nt. skuteczności analizowanej interwencji);
- dla badań *APeX-2* i *APeX-S*, w przypadku, kiedy autorzy publikacji przedstawiali dla danego punktu końcowego wynik w postaci średnich (SEM) oraz median, ekstrahowano wyłącznie wynik dla średnich (SEM);
- w analizie bezpieczeństwa badania *APeX-2* oraz *APeX-S*, brak zdarzenia ekstrahowano tylko dla głównych kategorii zdarzeń niepożądanych – odstąpiono od ekstrakcji braku zdarzeń w przypadku poszczególnych zdarzeń w danej kategorii, jeśli nie wystąpiły one w żadnej z analizowanych grup;
- w badaniu *APeX-2* oraz *APeX-S*, odstąpiono od przedstawiania wyników dla pojedynczych chorych;
- w publikacjach do badania *APeX-2*, w przypadku przedstawienia przez autorów wyników na wykresach i braku dodatkowych wyników w opisie publikacji, ekstrahowano jedynie wykresy i odstąpiono od przedstawiania wyników w postaci tabelaryzowanej.

3.8.2. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Wyniki skuteczności wyekstrahowane z publikacji włączonych do analizy przedstawiono zgodnie ze sposobem ich prezentacji w materiale źródłowym. W przypadku, kiedy autorzy publikacji przeprowadzili analizę statystyczną, nie dokonywano obliczeń własnych (z uwagi na zastosowanie w badaniu analizy statystycznej zgodnej z zaplanowanym porządkiem hierarchicznym oraz analizy kowariancji).

Bezpieczeństwo stosowania BER względem BSC porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie TEAE) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*).

W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNH wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w dół, do całkowitej liczby chorych.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 4.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
<i>Peto OR</i>	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie

leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.8.2.1. Plan analizy statystycznej

Cześć 1. badania APeX-2

Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe zostały ocenione w populacji ITT (wszyscy chorzy, którzy zostali zrandomizowani), z kolei punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w populacji bezpieczeństwa.

W analizie dla pierwszorzędowego punktu końcowego (tj. wskaźnika napadów HAE) dla porównania berotralstatu z BSC wykorzystano ujemny model dwumianowy (ang. *negative binomial model*). W analizie pierwszorzędowego punktu końcowego liczbę potwierdzonych przez badacza napadów HAE uwzględniono jako zmienną zależną, leczenie jako efekt stały, wyjściowy wskaźnik napadów HAE jako zmienną kowariancyjną, natomiast logarytm czasu trwania leczenia jako zmienną offsetową (ang. *offset variable*). W podobny sposób przeprowadzono również analizę dla wskaźnika napadów HAE w okresie „*steady-state*”¹⁵, wskaźnika napadów HAE wymagających leczenia ratunkowego oraz wskaźnika stosowania leczenia ratunkowego. W badaniu testowano hipotezę *superiority* dla porównania berotralstatu względem BSC.

W 1. części badania APeX-2 przeprowadzono testowanie hierarchiczne, zgodnie z procedurą wielokrotnego testowania (procedura *step-up* Hochberga). Testowanie hierarchiczne przeprowadzono dla porównania BER z BSC dla 4 punktów końcowych (pierwszorzędowego tj. wskaźnik występowania potwierdzonych przez badacza napadów HAE w czasie 24 tyg. leczenia oraz 3 drugorzędowych tj. zmiana w wyniku AE-QoL w stosunku do wartości początkowej, liczba i średni stosunek liczby dni z objawami obrzęku naczynioruchowego do liczby dni, w których chorzy otrzymywali leczenie oraz wskaźnik napadów potwierdzonych przez badacza w okresie „*steady-state*”) oraz dla dwóch dawek BER (110 mg oraz 150 mg). Zgodnie z założeniem autorów badania APeX-2, testowanie hierarchiczne zostało przeprowadzone dla poziomu istotności $\alpha=0,05$. W przypadku braku różnic istotnych statystycznie między grupami dla danej dawki BER, nie mogła być ona testowana hierarchicznie dla kolejnego punktu końcowego, a kolejną dawkę BER testowano dla poziomu istotności $\alpha=0,025$.

¹⁵ obejmuje okres leczenia, w którym stężenie substancji w organizmie osiągnęło stabilne stężenie po regularnym podawaniu leku (dzień 8 – dzień 168).

Dla drugorzędowych punktów końcowych nietestowanych hierarchicznie, autorzy badania APeX-2 przedstawili nominalne wartości p, które nie zostały skorygowane dla procedury wielokrotnego testowania.

Jakość życia w kwestionariuszu AE-QoL oraz TSQM oceniono za pomocą modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów (ang. *mixed model for repeated measures*). Kowariancja była nieustrukturyzowana.

Średni stosunek liczby dni z objawami obrzęku naczynioruchowego do liczby dni, w których chorzy otrzymywali leczenie został obliczony w modelu kowariancji na podstawie potwierdzonych przez badacza napadów HAE.

W badaniu APeX-2, przeprowadzono również analizę *ad hoc*, wykorzystując charakterystykę wyjściową chorych. W przypadku wpływu charakterystyki wyjściowej na analizę pierwszorzędowego punktu końcowego, ujemne modele regresji dwumianowej zostały skonstruowane z wykorzystaniem wskaźnika napadów jako zmiennej oraz czasu trwania leczenia jako zmiennej offsetowej (ang. *offset variable*).

Zdarzenia niepożądane zostały podsumowane opisowo.

Cześć 2. i 3. badania APeX-2

Analizę skuteczności w części 2. i 3. badania APeX-2, przeprowadzono w sposób opisowy (ang. *descriptive analysis*), w populacji wszystkich chorych, którzy przystąpili do części 2. i 3. badania. Dodatkowo przeprowadzono również analizę dla chorych, którzy ukończyli 48. tyg. oraz 96. tyg. leczenia BER. Wskaźnik napadów potwierdzonych przez badacza został obliczony dla każdego miesiąca (zdefiniowanego jako 28 dni) – część 2. badania oraz dla wybranych miesięcy w części 3. badania. Analizę skuteczności w 3. części badania przedstawiono w czasie 96. tyg. leczenia BER (po tym czasie, wielu chorych przerwało badanie, aby otrzymać dostępny na rynku BER). Analizę skuteczności w 3. części badania przedstawiono tylko dla okresu obserwacji od 48. tyg. Zmienne katégoryczne przedstawiono jako częstości i odsetki chorych, natomiast zmienne ciągłe przedstawiono opisowo jako średnie (SEM) lub mediany (zakres) do 96. tyg. leczenia BER. Dla punktów końcowych zgłaszanych przez chorych (ang. *patient-reported outcomes*), przedstawiono nominalne wartości p, które powinny być traktowane w ramach statystyki opisowej.

Ocenę bezpieczeństwa w części 2. i 3. badania APeX-2 przeprowadzono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku odpowiednio w części 2. i 3. badania.

Badanie APeX-S

Wszystkie analizy skuteczności i bezpieczeństwa zostały przeprowadzone wśród wszystkich chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku. Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono jako częstość występowania. Wyniki badań laboratoryjnych podsumowano za pomocą statystyk opisowych.

Analiza skuteczności w oparciu o napady HAE oraz średni stosunek liczby dni wolnych od objawów HAE do liczby dni, w których chorzy otrzymywali leczenie były analizowane z użyciem statystyki opisowej. Wskaźnik napadów przeliczano na 1 miesiąc (28 dni) oraz na cały okres podawania leku.

Przerwanie leczenia, dotkliwość napadów zgłaszana przez chorego oraz liczba napadów wymagająca leczenia ratunkowego zostały podsumowane opisowo.

4. Porównanie pośrednie

W wyniku SLR dla interwencji zidentyfikowano jedno badanie randomizowane dla berotralstatu dla porównania z BSC. Ze względu na fakt, że nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących BER vs LAN podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez wspólną referencję. W tym celu konieczne było przeprowadzenie SLR dla komparatora (lanadelumabu). W ramach SLR dla komparatora poszukiwano badań RCT umożliwiających wykonanie porównania pośredniego z BER (wykorzystując zidentyfikowane w przeglądzie dla berotralstatu badanie *APeX-2*).



W rozdziałach poniżej opisano przebieg przeglądu systematycznego dla lanadelumabu i jego wyniki, ocenę wykonalności porównania pośredniego poprzez wspólną referencję .



4.1. Przegląd systematyczny dla komparatora (lanadelumab)

4.1.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed),
- Embase,
- The Cochrane Library.

4.1.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.

Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 4.1.5.

4.1.3. Ocena jakości badań

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996].

Ryzyko błędu systematycznego badań RCT oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2023].

W załączniku 16.8 przedstawiono wzory skal.

4.1.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się interwencji badanej (lanadelumab).

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, tn – nazwa handlowa. Przeszukiwanie przeprowadzono przez wyszukiwarke Embase i Pubmed, przy czym obydwie bazy przeszukają zasoby bazy Medline. W celu wykluczenia potencjalnych duplikatów w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza część wspólną z baz Embase i Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to All fields i All text).

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań randomizowanych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo LAN z PLC (BSC), które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego z BER. Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 16.4.

4.1.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

W ramach SLR dla lanadelumabu poszukiwano badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego BER vs LAN poprzez wspólną referencję PLC (BSC).

Kryteria włączenia i wykluczenia badań dla lanadelumabu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – SLR dla lanadelumabu

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli i młodzież w wieku ≥ 12 r.ż. ¹⁶ z nawracającymi napadami HAE. <u>Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami programu lekowego.</u>	Populacja inna niż w kryteriach włączenia, np. chorzy w wieku < 12 r.ż., chorzy z nabytym obrzękiem naczynioruchowym, chorzy rasy innej niż kaukaska (np. Azjaci)
Interwencja	Lanadelumab stosowany u chorych w wieku ≥ 12 r.ż. zgodnie z <i>ChPL Takhzyro</i> ®. Dawkowanie <i>Dorośli i młodzież w wieku od 12 do mniej niż 18 lat</i> Zalecana dawka początkowa to 300 mg lanadelumabu co 2 tygodnie. Zmniejszenie dawki do 300 mg lanadelumabu co 4 tygodnie można rozważyć u chorych, u których nastąpiło trwałe ustąpienie napadów w trakcie leczenia, w szczególności u tych z małą masą ciała. U chorych o masie ciała mniejszej niż 40 kg można również rozważyć dawkę początkową 150 mg lanadelumabu co 2 tygodnie. U chorych, u których nastąpiło trwałe ustąpienie napadów w czasie leczenia, można rozważyć zmniejszenie dawki do 150 mg lanadelumabu co 4 tygodnie. Produkt leczniczy Takhzyro® nie jest przeznaczony do leczenia ostrych napadów HAE. Sposób podawania Produkt leczniczy Takhzyro® jest przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego.	Inna niż lanadelumab

¹⁶ Zgodnie z *ChPL Takhzyro*®, lanadelumab zarejestrowany jest u chorych w wieku > 2 r.ż. W ramach niniejszego przeglądu poszukiwano jednak badań, które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego z berotralstatem, zarejestrowanym od 12 r.ż. Dodatkowo, zgodnie z zapisami Programu Lekowego B.122, lanadelumab finansowany jest u chorych w wieku ≥ 12 r.ż.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory	PLC (BSC) (brak długoterminowej profilaktyki napadów HAE) <u>Komentarz:</u> Utożsamiane jako leczenie ratunkowe, ponieważ w badaniach dla berotralstatu chorzy mieli możliwość stosowania leczenia do przerywania ostrych napadach HAE tj. ikatybant, C1-INH pochodzący z osocza, ekallantyd lub rekombinowany C1-INH	Nie zgodny z założonymi
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: • wskaźnik napadów HAE (m.in. liczba napadów HAE na miesiąc, odpowiedź na leczenie – $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$ redukcja wskaźnika napadów HAE względem wartości początkowych); • liczba dni z objawami obrzęku naczynioruchowego; • liczba dni wolnych od napadów HAE; • jakość życia (w kwestionariuszu TSQM, AE-QoL); • profil bezpieczeństwa. <u>Komentarz:</u> Do analizy będą włączane badania dla lanadelumabu, w których definicja punktu końcowego będzie zbieżna z definicją punktu końcowego w randomizowanych badaniach dla berotralstatu.	Nie zgodne z założonymi
Metodyka	Badania RCT oraz otwarte okresy przedłużeń badań.	Nie zgodne z kryteriami włączenia, m.in. badania fazy I, badania nierandomizowane, opracowania wtórne, obserwacyjne, kohortowe, przekrojowe, kliniczno-kontrolne, epidemiologiczne, analizy post-hoc itp.
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

4.1.6. Wyniki przeglądu systematycznego

4.1.6.1. Pierwotny przegląd systematyczny dla LAN

W ramach przeglądu systematycznego dla komparatora poszukiwano badań RCT umożliwiających wykonanie porównania pośredniego z berotralstatem poprzez wspólną referencję PLC (BSC). Do analizy włączano również przedłużenia odnalezionych dla LAN badań RCT.

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 460 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 5 publikacji, w tym:

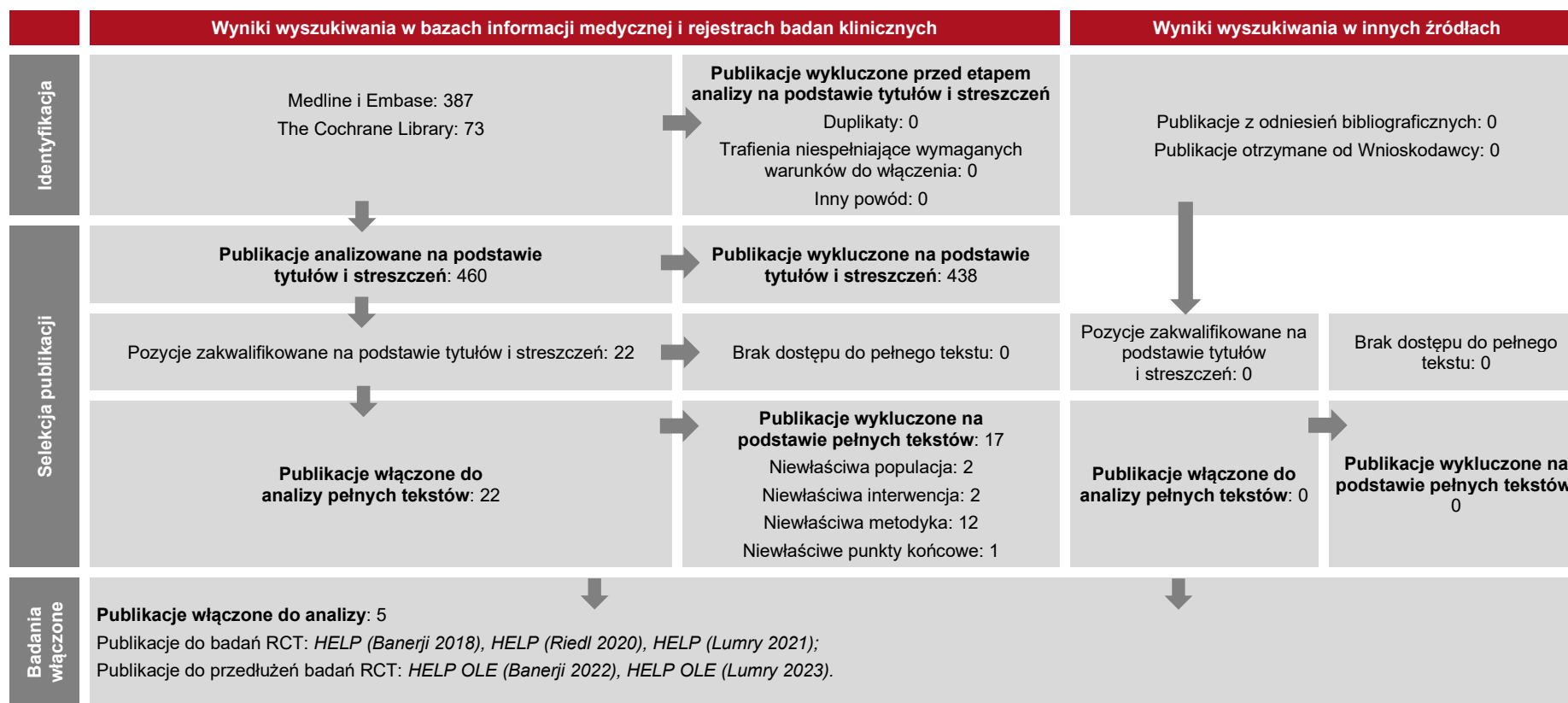
- publikacje do badań RCT – 3 publikacje do badania *HELP*: *Banerji 2018*, *Riedl 2020*, *Lumry 2021*;
- publikacje do przedłużeń badań *HELP* – 2 publikacje: *Banerji 2022*, *Lumry 2023*.

Charakterystykę badania *HELP* przedstawiono w rozdziałach 4.2.1, 4.2.2, 16.7.3, natomiast charakterystykę badania *HELP OLE* w rozdziale 4.3.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹⁷ (Rysunek 5). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 19.4

¹⁷ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 5.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla lanadelumabu



4.1.6.2. Aktualizacja przeglądu systematycznego dla LAN

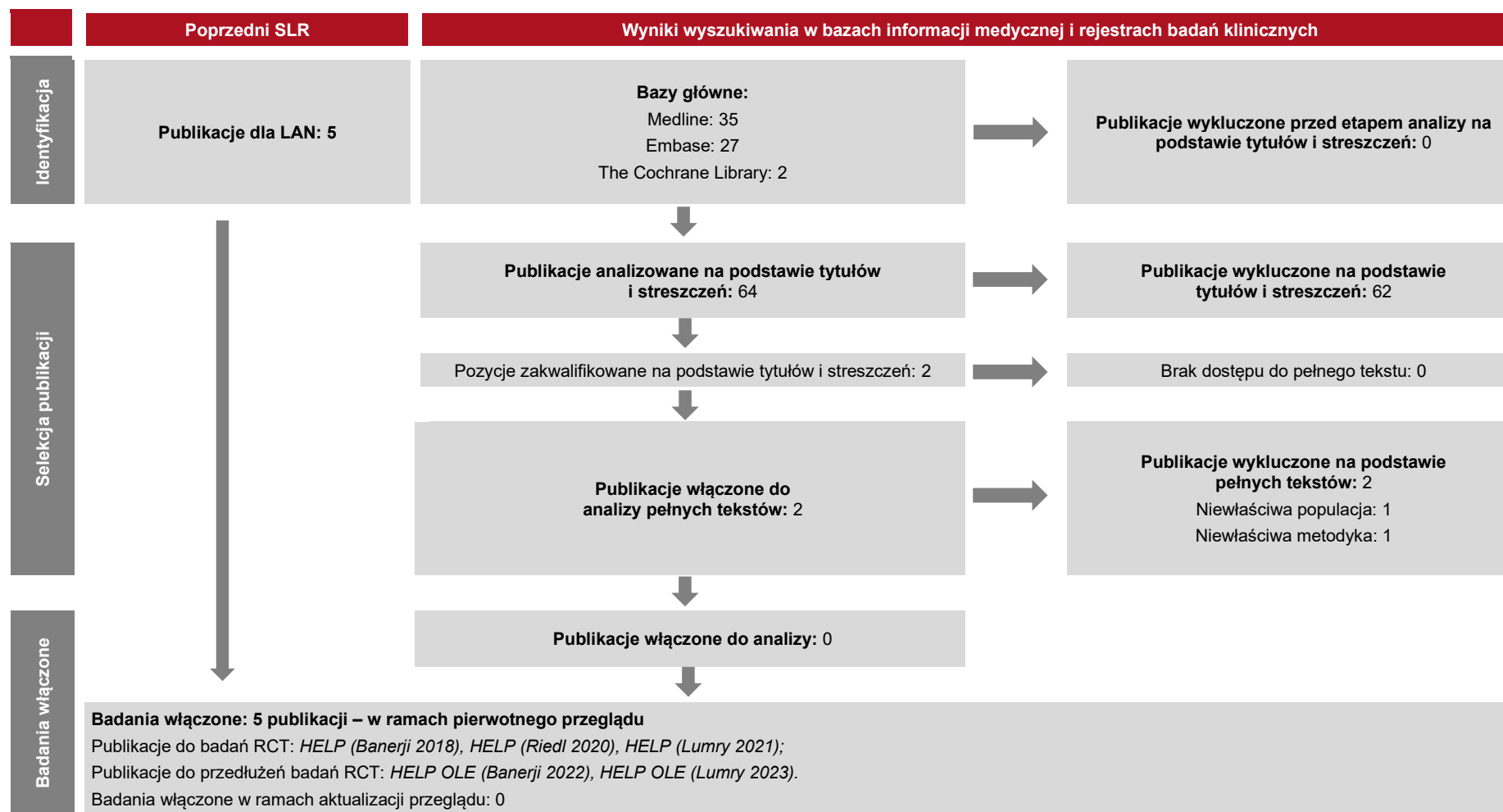
W związku z pismem OT.423.1.39.2025.8.KO z dnia 25 czerwca 2025 r. w sprawie minimalnych wymagań zaktualizowano również przegląd dla LAN, pierwotnie przeprowadzony we wrześniu 2024 r. W ramach aktualizacji przeglądu nie zidentyfikowano nowych publikacji, które spełniałyby kryteria włączenia dla komparatora.

W związku z powyższym uznano, że przeprowadzone pierwotnie porównanie pośrednie BER vs LAN pozostaje aktualne.

Poszczególne etapy wyboru publikacji wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 6) [PRISMA]. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,98 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1.

Rysunek 6.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – aktualizacja przeglądu dla lanadelumabu



4.2. Ocena wykonalności porównania pośredniego poprzez wspólną referencję

4.2.1. Ocena jakości informacji w badaniach *APeX-2* oraz *HELP*

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania *APeX-2* oraz *HELP* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg *Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration*. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 16.8.

Dla wszystkich domen, zarówno w badaniu *APeX-2* jak i badaniu *HELP*, ryzyko błędu systematycznego, wg narzędzia RoB 2.0 określono jako niskie.

Szczegółową ocenę przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania *APeX-2* (okres podwójnie zaślepiiony) oraz badania *HELP* wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	<i>APeX-2</i>	<i>HELP</i>
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)			
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?	T Randomizację przeprowadzono centralnie przy użyciu interaktywnego internetowego systemu odpowiedzi, stosując losowo bloki o rozmiarze 6 (w części 1. badania) oraz 4 (w części 2. badania).	T Randomizacja została przeprowadzona przy użyciu interaktywnego internetowego systemu randomizacji (Rho Inc) przez zaślepiiony personel badawczy w odpowiedniej kolejności. Randomizacja była stratyfikowana według znormalizowanej ¹⁸ liczby napadów w okresie wstępnym (od 1 do < 2, od 2 do <3 lub ≥3 napadów w czasie 4 tygodni) przy użyciu bloku o rozmiarze 9.
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?	T Część 1: wszyscy chorzy, badacze oraz personel ośrodka i sponsora byli zaślepieni na przydział do grup leczenia, z wyjątkiem personelu sponsora lub dostawcy odpowiedzialnego za zarządzanie dostawami badanych leków. W celu zachowania zaślepienia chorzy w grupie kontrolnej otrzymywali placebo w 2 kapsułkach na dzień (podobnie jak chorzy w grupie BER 150 mg oraz BER 110 mg otrzymujący lek w 2 kapsułkach na dzień odpowiednio w dawce 75 mg oraz 55 mg). Część 2.: wszyscy chorzy, badacze i personel ośrodka pozostali zaślepieni co do przydziału do	T Chorzy, opiekunowie chorych w wieku <18 lat, badacze, personel ośrodka i sponsor byli zaślepieni na badane leczenie do czasu zakończenia badania.

¹⁸ wskaźniki napadów zostały znormalizowane do liczby napadów w czasie 4 tygodni (28 dni)

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	APeX-2	HELP
		grupy leczenia w części 2, chociaż wszyscy uczestnicy zostali poinformowani, że otrzymają aktywną terapię;	
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?	N Charakterystyka demograficzna tych chorych była ogólnie podobna we wszystkich grupach terapeutycznych W celu określenia wpływu cech wyjściowych na analizę pierwotną skonstruowano modele ujemnej regresji dwumianowej z potwierdzonym przez badacza wskaźnikiem napadów jako zmienną wynikową i logarytmem czasu trwania leczenia jako zmienną równoważącą.	N Grupy terapeutyczne były dobrze zrównoważone pod względem cech demograficznych
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)			
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?	N Część 1: wszyscy chorzy, badacze oraz personel ośrodka i sponsora byli zaślepieni na przydział do grup leczenia, z wyjątkiem personelu sponsora lub dostawcy odpowiedzialnego za zarządzanie dostawami badanych leków; Część 2.: wszyscy chorzy, badacze i personel ośrodka pozostali zaślepieni co do przydziału do grupy leczenia w części 2, chociaż wszyscy uczestnicy zostali poinformowani, że otrzymają aktywną terapię	N Chorzy, opiekunowie chorych w wieku <18 lat, badacze, personel ośrodka i sponsor byli zaślepieni na badane leczenie do czasu zakończenia badania. Wszyscy chorzy otrzymywali wstrzyknięcia Q2W, przy czym chorzy w grupach otrzymujących wstrzyknięcia Q4W otrzymywali BSC pomiędzy aktywnymi terapiami. Aby zachować zaślepienie, wszyscy chorzy otrzymali 2 wstrzyknięcia badanego leku podawane w to samo ramię.
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?	N Część 1: wszyscy chorzy, badacze oraz personel ośrodka i sponsora byli zaślepieni na przydział do grup leczenia, z wyjątkiem personelu sponsora lub	N Chorzy, opiekunowie chorych w wieku <18 lat, badacze, personel ośrodka i sponsor byli zaślepieni na badane leczenie do czasu zakończenia badania. Wszyscy chorzy

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	APeX-2	HELP
		dostawcy odpowiedzialnego za zarządzanie dostawami badanych leków; Część 2.: wszyscy chorzy, badacze i personel ośrodka pozostali zaślepieni co do przydziału do grupy leczenia w części 2, chociaż wszyscy uczestnicy zostali poinformowani, że otrzymają aktywną terapię	otrzymywali wstrzyknięcia Q2W, przy czym chorzy w grupach otrzymujących wstrzyknięcia Q4W otrzymywali BSC pomiędzy aktywnymi terapiami. Aby zachować zaślepienie, wszyscy chorzy otrzymali 2 wstrzyknięcia badanego leku podawane w to samo ramię.
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?	n/d	n/d
2.4	<i>Jeśli w 2.3 odpowiedź T lub PT</i> Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?	n/d	n/d
2.5	<i>Jeśli w 2.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?	n/d	n/d
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?	T Do analizy skuteczności leczenia użyto danych zebranych w populacji ITT, definiowanej jako wszyscy chorzy, zostali zrandomizowani do badania.	T Wszystkie analizy skuteczności przeprowadzono z wykorzystaniem populacji ITT, zdefiniowanej jako wszyscy randomizowani chorzy otrzymujący badane leczenie; analizy przeprowadzono zgodnie z losowym przydziałem chorych do leczenia. Analizy bezpieczeństwa przeprowadzono z wykorzystaniem populacji bezpieczeństwa, która obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymali ≥1 dawkę badanego leczenia; analizy przeprowadzono zgodnie z faktycznie otrzymanym leczeniem.
2.7	<i>Jeśli w 2.6 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?	n/d	n/d

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	APeX-2	HELP
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)			
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?	N Dane dotyczące skuteczności były analizowane w populacji ITT, a dane dotyczące bezpieczeństwa – w populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę analizowanego leku. Część 1.: do 24. tygodnia łącznie utracono 12 (9,9%) z 121 zrandomizowanych chorych. Część 2.: od 24. do 48. tygodnia łącznie utracono 20 (22,7%) z 88 chorych.	N Wszystkie analizy skuteczności przeprowadzono z wykorzystaniem populacji ITT, zdefiniowanej jako wszyscy randomizowani chorzy otrzymujący badane leczenie. Łącznie z badania utracono 12 (9,5%) z 126 zrandomizowanych chorych.
3.2	<i>Jeśli w 3.1 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?	PT Wszystkie analizy wrażliwości leczenia oboma dawkami BER potwierdzały wiarygodność wyników analizy pierwotnej. Wskaźnik napadów stosowany w analizie pierwotnej części 1 będzie oparty na obserwowanych danych do czasu przerwania leczenia. W przypadku analizy pierwotnej na koniec części 1 przeprowadzono analizy wrażliwości brakujących danych w celu analizy danych dla uczestników, którzy przegrali leczenie przed zakończeniem części 1.	PT Analizy wrażliwości zostały przeprowadzone w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności w celu oceny wiarygodności wyników uzyskanych za pomocą metody analizy pierwszorzędną. W badaniu oceniono zatem potencjalny wpływ brakujących danych na wiarygodność pierwotnej analizy skuteczności.
3.3	<i>Jeśli w 3.2 odpowiedź N lub PN</i> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	n/d	n/d
3.4	<i>Jeśli w 3.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?	n/d	n/d

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	APeX-2	HELP
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)			
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?	N Nie zidentyfikowano odstępstw od założeń pomiaru wyników, a wszystkie najważniejsze punkty końcowe były mierzone zgodnie z przyjętymi metodami.	N Nie zidentyfikowano odstępstw od założeń pomiaru wyników, a wszystkie najważniejsze punkty końcowe były mierzone zgodnie z przyjętymi metodami.
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?	N Nie zidentyfikowano różnic w prowadzeniu pomiarów między grupami.	N Nie zidentyfikowano różnic w prowadzeniu pomiarów między grupami.
4.3	Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź N lub PN lub b/d Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?	N Część 1: wszyscy chorzy, badacze oraz personel ośrodka i sponsora byli zaślepieni na przydział do grup leczenia, z wyjątkiem personelu sponsora lub dostawcy odpowiedzialnego za zarządzanie dostawami badanych leków; Część 2.: wszyscy chorzy, badacze i personel ośrodka pozostali zaślepieni co do przydziału do grupy leczenia w części 2, chociaż wszyscy uczestnicy zostali poinformowani, że otrzymają aktywną terapię	N Chorzy, opiekunowie chorych w wieku <18 lat, badacze, personel ośrodka i sponsor byli zaślepieni na badane leczenie do czasu zakończenia badania. Wszyscy chorzy otrzymywali wstrzyknięcia Q2W, przy czym chorzy w grupach otrzymujących wstrzyknięcia Q4W otrzymywali BSC pomiędzy aktywnymi terapiami. Aby zachować zaślepienie, wszyscy chorzy otrzymali 2 wstrzyknięcia badanego leku podawane w to samo ramię.
4.4	Jeśli w 4.3 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d	n/d
4.5	Jeśli w 4.4 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	APeX-2	HELP
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)			
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezależnych danych końcowych?	N Dane analizowano zgodnie z Planem Analizy Statystycznej.	T Plan analizy statystycznej został opracowany po zapoznaniu się z protokołem, ale przed zablokowaniem bazy danych i ujawnieniem przydziału do leczenia.
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?	N Nie zidentyfikowano informacji, na podstawie której można by przypuszczać o błędzie	N Nie zidentyfikowano informacji, na podstawie której można by przypuszczać o błędzie
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?	N Nie zidentyfikowano informacji, na podstawie której można by przypuszczać o błędzie	N Nie zidentyfikowano informacji, na podstawie której można by przypuszczać o błędzie
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Ogólna ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko

*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji (ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;
- niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
- nieprzestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych).

Ogólna ocena RoB

- Niskie ryzyko → niskie we wszystkich analizowanych domenach
- Umiarkowane ryzyko → umiarkowane przynajmniej w jednej z ocenianych domen
- Wysokie ryzyko → wysokie przynajmniej w jednej domenie lub umiarkowane w wielu domenach, co znacząco obniża poziom ufności badania

4.2.2. Ocena homogeniczności badań *APeX-2* oraz *HELP*

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję (BER) z komparatorem (LAN) podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólną referencję – PLC (BSC). Na podstawie przeprowadzonych przeglądów systematycznych zidentyfikowano badania randomizowane dla obu leków z grupami kontrolnymi PLC (BSC):

- badanie *APeX-2*, część 1 – porównanie BER 150 mg¹⁹ względem PLC (BSC);
- badanie *HELP* – porównanie LAN w dawkach 300 mg Q4W²⁰, 300 mg Q2W względem PLC (BSC).

W celu oceny wykonalności powyższego porównania przeprowadzono ocenę homogeniczności ww. badań względem metodyki, okresów obserwacji, kryteriów włączenia i charakterystyki wyjściowej chorych, a także definicji punktów końcowych.

W wyniku przeprowadzonej oceny homogeniczność stwierdzono, że istnieją znaczne różnice między badaniami *APeX-2* oraz *HELP*, szczególnie w zakresie:

- wyjściowego wskaźnika napadów HAE;
- liczby napadów HAE w obrębie krtani w wywiadzie;
- kryteriów rozpoznania napadu HAE;
- wcześniejszego leczenia profilaktycznego;
- okresu obserwacji;
- definicji głównych punktów końcowych.

Szczegółowe omówienie źródeł heterogeniczności między badaniami przedstawiono poniżej.

¹⁹ W badaniu *APeX-2* uczestniczyli również chorzy przyjmujący BER w dawce 110 mg. W ramach niniejszej analizy uwzględniono jedynie dawkowanie BER 150 mg gdyż jest ono zgodne z *ChPL Orladeyo*®

²⁰ W badaniu *HELP* uwzględniono również grupę chorych przyjmujących LAN w dawce 150 mg Q4W. W ramach niniejszej analizy wyniki z badania *HELP* przedstawiono dla LAN w dawce 300 mg Q2W oraz 300 mg Q4W (dawkowanie zalecane w *ChPL Takhzyro*®). Odstąpiono od przedstawiania wyników dla dawki 150 mg Q4W (zgodnie z *ChPL Takhzyro*® dawkowanie to jest możliwe do zastosowania u chorych o masie ciała < 40 kg u których nastąpiło trwałe ustąpienie napadów w czasie leczenia).

Wyjściowy wskaźnik napadów

Przed rozpoczęciem leczenia widoczne były różnice w początkowym wskaźniku napadów HAE. W badaniu *APeX-2* średnia liczba napadów na miesiąc wynosiła od 2,91 do 3,06, podczas gdy w *HELP* było to od 3,5 do 4,0. Można zatem przypuszczać, że w badaniu *HELP* uczestniczyli chorzy z cięższym przebiegiem choroby, co może mieć wpływ na interpretację wyników badania.

Napady HAE w obrębie krtani w wywiadzie

Liczba napadów HAE w obrębie krtani jest najprawdopodobniej związana ze stopniem nasilenia HAE. Chorzy, u których występują napady w obrębie krtani mają zwykle cięższy przebieg choroby w porównaniu z chorymi bez takich napadów [Piotrowicz-Wójcik 2020]. Warto zaznaczyć, że w części 1. badania *APeX-2* w danych demograficznych nie zgłoszono odsetka chorych z wcześniejszymi napadami HAE w obrębie krtani w wywiadzie, podczas gdy w badaniu *HELP*, u większości chorych występowały takie napady. Brak uwzględnienia tej cechy demograficznej w badaniu dla BER, stwarza niepewność co do ciężkości przebiegu HAE u chorych w badaniu *APeX-2*, może stanowić źródło heterogeniczności między badaniami oraz wpływać na interpretację wyników.

Kryteria rozpoznania napadu HAE

Kryteria włączenia i wykluczenia chorych z badania *APeX-2* oraz *HELP* różniły się m.in. w zakresie kryteriów rozpoznania napadu HAE. Do badania *APeX-2* kwalifikowani byli chorzy z obecnością ≥ 2 napadów HAE w okresie wstępnym „run-in” (maksymalnie 56 dni przed wizytą przesiewową), natomiast do badania *HELP*, chorzy z początkowym wskaźnikiem napadów HAE w okresie wstępnym „run-in” wynoszącym ≥ 1 , potwierdzonym przez badacza w czasie 4 tygodni. Rozpoznanie napadu HAE w okresie wstępnym w obydwu badaniach musiało być potwierdzone przez badacza. Dodatkowo, w badaniu *APeX-2*, rozpoznanie napadu mogło być możliwe gdy zostały spełnione wszystkie określone w protokole kryteria dotyczące cech napadu (unikalność napadu, napady wymagające leczenia, napady o charakterze obrzęku). W przypadku braku spełnienia w/w kryteriów napady mogły zostać rozpoznane przez badacza. W badaniu *HELP* rozpoznany przez badacza napad HAE musiał mieć charakter obwodowy lub obejmować brzuch lub krtąń.

Warto zauważyć, że między badaniami raportowano znaczną heterogeniczność w zakresie definiowania unikalności napadu – w badaniu *APeX-2* unikalny napad definiowano jako napad,

który rozpoczął się w czasie 48 godz. od zakończenia poprzedniego, natomiast w badaniu *HELP* nowy napad został uznany za unikalny, odrębny od poprzedniego gdy wystąpił w czasie ≥ 24 godz. po ustąpieniu objawów poprzedniego napadu. Wymienione wyżej różnice w czasie zgłaszania napadu mogą mieć wpływ na heterogeniczność w charakterystyce wyjściowej chorych między badaniami.

Dodatkowo, kryteria rozpoznania HAE w badaniu *APeX-2* obejmowały funkcjonalne stężenie C1-INH w zakresie $<50\%$ normy i stężenie składowej C4 dopełniacza poniżej DGN. W przypadku braku niskiej wartości stężenia składowej C4 dopełniacza w okresie, w którym chory nie miał napadu możliwe było rozpoznanie HAE na podstawie mutacji genu *SERPING 1*, pozytywnego wywiadu rodzinnego w kierunku HAE lub na podstawie ponownego testu C1-INH z wartościami poniżej DGN. Z kolei w badaniu *HELP* konieczne było spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:

- udokumentowany wywiad kliniczny zgodny z obrazem klinicznym HAE (napady podskórnych lub śluzówkowych obrzęków bez świądu, bez towarzyszącej pokrzywki);
- funkcjonalne stężenie C1-INH w zakresie $<40\%$ normy (chorzy z funkcjonalnym stężeniem C1-INH w zakresie $40\%-50\%$ normy mogli zostać włączeni do badania, jeśli mieli również stężenie składowej C4 dopełniacza poniżej normy);
- co najmniej 1 z wymienionych: ≤ 30 lat w momencie zgłoszenia wystąpienia pierwszych objawów HAE, wywiad rodzinny zgodny z HAE typu I lub II lub stężenie składowej C1q dopełniacza w prawidłowym zakresie.

Wiek i rasa

Do badania *APeX-2* kwalifikowani byli chorzy na HAE typu I i II w wieku ≥ 12 r.ż. (chorzy z USA, Kanady) i w wieku ≥ 18 r.ż. (chorzy z Europy) z masą ciała co najmniej 40 kg. W badaniu *HELP* uczestnicy musieli mieć co najmniej 12 lat i udokumentowane rozpoznanie HAE typu I lub II.

W badaniu *APeX-2* uczestniczyło 40 osób w obydwu grupach, natomiast w badaniu *HELP* liczba uczestników wynosiła między 27 a 41 chorych w zależności od grupy. Średni wiek w badaniu *APeX-2* wynosił od 40,0 do 44,5 lat, podczas gdy w *HELP* wynosił od 39,5 do 43,4 lat. W badaniu *APeX-2* mężczyźni stanowili od 32,5% do 42,5%, a w *HELP* od 17,1% do 44,4% chorych w zależności od grupy. Z kolei odsetek chorych rasy białej wynosił od 92,5% do 95,0% w badaniu *APeX-2* oraz od 79,3% do 96,3% chorych w badaniu *HELP*.

Wcześniejsze leczenie profilaktyczne

W badaniu *APeX-2* od 72,5% do 75% chorych stosowało wcześniejsze leczenie profilaktyczne HAE, podczas gdy w badaniu *HELP* od 51,9% do 69% chorych. Różnice między badaniami zaobserwowano również dla wcześniejszego stosowania C1-INH – w badaniu *APeX-2* stosowało je od 40% do 52,5% chorych natomiast w badaniu *HELP* od 40,7% do 62,1%.

Okres obserwacji

Okres obserwacji różnił się między badaniami – w badaniu *APeX-2* wyniósł 24 tygodnie, natomiast w *HELP* 26 tygodni. Okresy obserwacji stanowią więc ograniczenie dla przeprowadzenia porównania pośredniego, gdyż w publikacjach nie podano wyników dla zbieżnego okresu obserwacji, tj. 24. tyg. Dodatkowo, warto zaznaczyć, że w celu oceny korzyści z LTP istotne znaczenie mają wyniki długoterminowe pochodzące z otwartych przedłużeń badań, które jednak nie mogą być uwzględnione w porównaniu pośrednim poprzez wspólną referencję. Ograniczenia związane z porównywaniem skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu HAE w krótkim okresie obserwacji, zostały także dostrzeżone w procesach refundacyjnych w innych państwach. W ocenie farmakoekonomicznej CADTH dla BER z 2022 roku, stwierdzono, że uwzględnienie danych dla krótkiego okresu obserwacji w ocenie skuteczności leczenia jest związane z licznymi obawami odnośnie możliwości ekstrapolacji takich danych na cały okres życia chorego [CADTH 2022]. Podkreśla to zasadność oceny danych długoterminowych w tej jednostce chorobowej i na ich podstawie wnioskowanie o skuteczności leczenia badanej interwencji.

Metodyka badania

Badania *APeX-2* i *HELP* były podobne pod względem metodyki badania (badania randomizowane, w których zastosowano podwójne zaślepienie, przeprowadzone w ośrodkach na całym świecie). W badaniu *APeX-2* chorzy byli randomizowani w stosunku 1:1:1 do grup BER 150 mg, BER 110 mg, lub BSC, natomiast w *HELP* randomizacja odbyła się w stosunku 2:1 do grup LAN lub BSC, z dalszą randomizacją w grupie LAN (chorzy zostali przydzieleni losowo do grupy otrzymującej LAN stosunku 1:1:1 do jednego z 3 schematów dawkowania LAN: 150 mg Q4W, 300 mg Q4W lub 300 mg Q2W).

Punkty końcowe

Oba badania oceniały wskaźnik napadów HAE jako główny punkt końcowy. Zarówno w części 1. badania *APeX-2* jak i w badaniu *HELP* raportowano napady HAE potwierdzone przez badacza (ang. *Investigator-Confirmed Attack*). Należy jednak zaznaczyć, że pomiędzy badaniami raportowano różnice w zakresie czasu raportowania wskaźnika napadów – napady w badaniu *APeX-2* raportowano w czasie 48 godzin, natomiast w badaniu *HELP* w czasie 72 godzin od ich wystąpienia. Dodatkowo odnotowano również różnice w zakresie definicji odpowiedzi na leczenie. W badaniu *APeX-2* odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako redukcja wskaźnika napadów o $\geq 50\%$, $\geq 70\%$ oraz $\geq 90\%$ została obliczona w oparciu o skorygowaną liczbę napadów, tj. dostosowaną w zależności od początkowej liczby napadów HAE (ang. *adjusted subject-reported HAE attack*). Z kolei w badaniu *HELP* wskaźniki odpowiedzi na leczenie nie zostały skorygowane w zależności od początkowej liczby napadów.

Zaobserwowane różnice w definiowaniu głównych punktów końcowych są niewątpliwie źródłem heterogeniczności między badaniami.

Leczenie ratunkowe i wspomagające

W ramach leczenia ratunkowego, w badaniu *APeX-2* chorzy mieli dostęp do ikatybantu, C1-INH, ekallantydu lub produktu leczniczego Cinryze®, podobnie jak w badaniu *HELP*, gdzie leczenie napadów było zgodne ze standardem opieki i obejmowało stosowanie C1-INH, ikatybantu lub ekallantydu.

Zestawienia danych, na podstawie których dokonano oceny homogeniczności badań włączonych do analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.

Podsumowanie oceny homogeniczności badań *APeX-2* (okres randomizowany) oraz *HELP*

Cecha			Porównywane badania				
			<i>APeX-2</i> (Zuraw 2021)		<i>HELP</i> (Banerji 2018)		
			BER 150 mg	BSC	LAN 300 mg Q4W	LAN 300 mg Q2W	BSC
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych		40	40	29	27	41
	Mężczyźni, n (%)		17 (42,5)	13 (32,5)	10 (34,5)	12 (44,4)	7 (17,1)
	Wiek, średnia (SD) [lata]		40,0 (14,0)	44,5 (14,1)	39,5 (12,8)	40,3 (13,3)	40,1 (16,8)
	Rasa biała, n (%)		38 (95,0)	37 (92,5)	23 (79,3)	26 (96,3)	39 (95,1)
	Wskaźnik napadów HAE [napady/miesiąc ²¹]	średnia (SD)	3,06 (1,56)	2,91 (1,12)	3,7 (2,5)	3,5 (2,3)	4,0 (3,3)
		≥2 napady/ miesiąc, n (%)	30 (75,0)	27 (67,5)	20 (69,0)	20 (74,1)	29 (70,7)
		<2 napady/ miesiąc, n (%)	10 (25,0)	12 (30,0)*	9 (31,0)	7 (25,9)	12 (29,3)
	Napady HAE w obrębie krtani w wywiadzie, n (%)		b/d	b/d	17 (58,6)	20 (74,1)	27 (65,9)
	Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie profilaktyczne HAE***, n (%)		30 (75,0)	29 (72,5)	20 (69,0)	14 (51,9)	24 (58,5)
	Jakiegokolwiek wcześniejsze stosowanie androgenów^^, n (%)		21 (52,5)	25 (62,5)	b/d	b/d	b/d
	Jakiegokolwiek wcześniejsze profilaktyczne stosowanie C1-INH^, n (%)		21 (52,5)	16 (40,0)	18 (62,1)	11 (40,7)	22 (53,7)

²¹ Zarówno w badaniu *APeX-2* jak i *HELP*, miesiąc zdefiniowano jako 28 dni. W badaniu *HELP* podano znormalizowany wskaźnik napadów typu „run-in”

Cecha			Porównywane badania				
			ApeX-2 (Zuraw 2021)		HELP (Banerji 2018)		
			BER 150 mg	BSC	LAN 300 mg Q4W	LAN 300 mg Q2W	BSC
Metodyka badania	Randomizacja		tak, chorych randomizowano do grup BER 150 mg/ dzień lub BER 110 mg/ dzień lub BSC w stosunku 1:1:1.		tak, chorzy zostali zrandomizowani w stosunku 2:1 do otrzymywania LAN s.c. lub BSC. Chorzy przydzieleni losowo do grupy otrzymującej LAN zostali przydzieleni w stosunku 1:1:1 do jednego z 3 schematów dawkowania LAN: 150 mg Q 4W, 300 mg Q4W lub 300 mg Q2W		
	Zaślepienie		tak, podwójne		tak, podwójne		
	Liczba ośrodków		40 ośrodków w 11 krajach (USA, Kanada, Niemcy, Rumunia, Wielka Brytania, Francja, Hiszpania, Węgry, Czechy, Austria, Macedonia Północna)		41 (Kanada, Europa, USA, Jordania)		
	Ocena w skali Jadad		5/5		5/5		
	RoB2		niskie ryzyko		niskie ryzyko		
	Okres obserwacji		24 tygodnie		26 tygodni		
	Kryteria włączenia	Wiek i masa ciała	- mężczyźni i kobiety niebędące w ciąży oraz w okresie laktacji w wieku ≥ 12 r.ż. (chorzy z USA, Kanady) i w wieku ≥ 18 r.ż. (chorzy z Europy); - masa ciała ≥ 40 kg;		mężczyźni i kobiety niebędące w ciąży w wieku ≥ 12 lat w momencie badania przesiewowego;		

Cecha				Porównywane badania				
				ApeX-2 (Zuraw 2021)		HELP (Banerji 2018)		
				BER 150 mg	BSC	LAN 300 mg Q4W	LAN 300 mg Q2W	BSC
		Kryteria rozpoznania napadu HAE	Liczba napadów HAE w okresie wstępnym oraz cechy napadu	- obecność ≥ 2 napadów HAE w okresie wstępnym „run-in” badania trwającym 70 dni, maksymalnie 56 dni przed wizytą przesiewową oraz spełnienie wszystkich następujących kryteriów: -napady są unikalne – unikalny napad definiowany jest jako napad, który rozpoczął się w czasie 48 godzin od zakończenia poprzedniego napadu; -napady musiały być leczone, wymagać leczenia lub być udokumentowane jako powodujące upośledzenie funkcjonowania²² na podstawie informacji z dzienniczka chorego; -napady muszą obejmować objawy obrzęku (oprócz widocznego obrzęku, mogą również obejmować objawy w okolicy ustno-gardłowej lub brzusznej, które wskazują na obrzęk wewnętrzny); -w innym przypadku – napady są potwierdzone przez badacza jako HAE; -chorzy z obecnością ≥ 2 napadów HAE w okresie wstępnym, którzy spełniają powyższe kryteria, mogą zostać losowo przydzieleni do grupy po upływie 28. dnia okresu wstępnego. Chorzy, u których odnotowano ≥ 3 napadów HAE spełniających powyższe kryteria, mogą być randomizowani po upływie 14. dnia okresu wstępnego.		- obecność ≥ 1 napadów HAE potwierdzonych przez badacza w czasie 4 tygodni w okresie wstępnym „run-in”. Rozpoznany przez badacza napad HAE, musi mieć spełnione ≥ 1 kryterium z poniższych: -obwodowy obrzęk naczynioruchowy: obrzęk skórny obejmujący kończynę, twarz, szyję, tułów i/lub okolice układu moczowo-płciowego. -obrzęk naczynioruchowy brzucha: ból brzucha z rozdęciem brzucha lub bez, nudności, wymioty lub biegunka. -obrzęk naczynioruchowy krtani: świst krtaniowy, duszność, trudności w mówieniu, trudności w połykaniu, ucisk w gardle lub obrzęk języka, podniebienia, języczka lub krtani. Pomimo obecności tych objawów, badacz mógł nadal klinicznie stwierdzić, że zdarzenie nie stanowiło napadu HAE, jeśli istniały cechy, które były niezgodne z tym rozpoznaniem. Na przykład, zgłoszonemu zdarzeniu towarzyszyły objawy, które nie były zgodne z napadem HAE (np. pokrzywka), zgłoszone zdarzenie utrzymywało się znacznie dłużej niż w czasie typowego przebiegu napadu HAE lub istniała prawdopodobna alternatywna etiologia zdarzenia (np. objawy brzuszne chorego można było przypisać wystąpieniu wirusowego zapalenia żołądka i jelit w rodzinie). Aby nowy napad został uznany za unikalny, odrębny od poprzedniego, musiał wystąpić ≥ 24 godziny po ustąpieniu objawów poprzedniego napadu.		

²² Upośledzenie funkcjonowania zdefiniowano jako brak możliwości wykonywania codziennych czynności bez ograniczeń (chory odnotowuje, że jego funkcjonowanie w czasie napadu HAE jest co najmniej nieznacznie ograniczone)

Cecha				Porównywane badania				
				ApeX-2 (Zuraw 2021)		HELP (Banerji 2018)		
				BER 150 mg	BSC	LAN 300 mg Q4W	LAN 300 mg Q2W	BSC
	Badania laboratoryjne			- rozpoznanie kliniczne HAE typu I lub II, zdefiniowanego jako stężenie funkcjonalne C1-INH <50% i stężenie składowej C4 dopełniacza poniżej zakresu referencyjnego DGN, zgodnie z oceną w okresie badań przesiewowych. -w przypadku braku niskiej wartości stężenia składowej C4 dopełniacza w okresie, w którym chory nie ma napadu HAE, możliwe jest spełnienie jednego z następujących kryteriów: (1) mutacja genu <i>SERPING1</i>, która jest związana lub może być związana z HAE typu I lub II oceniana w okresie badań przesiewowych; (2) pozytywny wywiad rodzinny w kierunku niedoboru C1-INH; (3) ponowne pobranie i badanie stężenia składowej C4 dopełniacza podczas napadu w okresie badań przesiewowych z wynikami poniżej zakresu referencyjnego dolnej granicy normy; -w przypadku chorych z czynnością C1-INH wynoszącą ≥50% normy, ale mniej niż DGN, mutacja genu <i>SERPING1</i>, która jest związana lub prawdopodobnie związana z HAE typu I lub II, jak oceniono w okresie badań przesiewowych, lub ponowne pobranie i badanie C1-INH w zakresie <50% normy zostaną uznane za dopuszczalne do rejestracji.		udokumentowane rozpoznanie HAE (typu I lub II) (spełnienie wszystkich poniższych kryteriów): -udokumentowany wywiad kliniczny zgodny z obrazem klinicznym HAE (napady podskórnych lub śluzówkowych obrzęków bez świadu, bez towarzyszącej pokrzywki); -wyniki badań diagnostycznych uzyskane podczas badań przesiewowych, potwierdzające HAE typu I lub II tj.: stężenie funkcjonalne C1-INH <40% normalnego poziomu (chorzy ze stężeniem funkcjonalnym C1-INH 40%-50% normy mogli zostać włączeni do badania, jeśli mieli również stężenie składowej C4 dopełniacza poniżej normy); -co najmniej 1 z wymienionych: ≤30 lat w momencie zgłoszenia wystąpienia pierwszych objawów HAE, wywiad rodzinny zgodny z HAE typu I lub II lub stężenia składowej C1q dopełniacza w prawidłowym zakresie.		
	Kryteria wykluczenia			- jednoczesne rozpoznanie innego rodzaju nawracającego obrzęku naczynioruchowego; - jakikolwiek klinicznie istotny stan medyczny lub psychiatryczny lub choroba w wywiadzie, które w opinii badacza lub sponsora mogłyby zakłócić zdolność uczestnika do udziału		jednoczesne rozpoznanie innej postaci przewlekłego nawracającego obrzęku naczynioruchowego, takiej jak nabyty obrzęk naczynioruchowy, wrodzony obrzęk naczynioruchowy z prawidłowym inhibitorem C1 (znany również jako wrodzony obrzęk		

Cecha		Porównywane badania				
		ApeX-2 (Zuraw 2021)		HELP (Banerji 2018)		
		BER 150 mg	BSC	LAN 300 mg Q4W	LAN 300 mg Q2W	BSC
		w badaniu lub zwiększyć ryzyko dla uczestnika poprzez udział w badaniu; • podejrzenie oporności na C1-INH w opinii badacza lub sponsora; • przewidywane stosowanie krótkoterminowej profilaktyki napadów obrzęku naczynioruchowego w związku z planowanym zabiegiem podczas badań przesiewowych lub okresów badania; • stosowanie androgenów lub kwasu traneksamowego w profilaktyce napadów HAE w czasie 28 dni przed wizytą przesiewową lub jej rozpoczęciem w czasie badania; • stosowanie C1-INH w profilaktyce napadów HAE w czasie 14 dni przed wizytą przesiewową lub jej rozpoczęciem w czasie badania. Stosowanie C1-INH w leczeniu napadów nie jest wykluczone w żadnym momencie, podobnie jak C1-INH w profilaktyce przed zabiegiem w przypadku nieplanowanego/nieprzewidzianego zabiegu.		naczynioruchowy typu III), idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy lub nawracający obrzęk naczynioruchowy związany z pokrzywką; • udział w badaniu LAN w wywiadzie; • stosowanie LAN w czasie 4 tygodni od badania przesiewowego; • stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny lub jakichkolwiek leków zawierających estrogeny o wchłanianiu ogólnoustrojowym w czasie 4 tygodni od badania przesiewowego; • ekspozycja na androgeny (np. stanozolol, danazol, oksandrolon, metylotestosteron lub testosteron) w czasie 2 tygodni od rozpoczęcia okresu wstępnego; • stosowanie długotrwałej profilaktyki HAE (C1-INH, atenuowane androgeny, leki przeciwfibrynolityczne) w czasie 2 tygodni od rozpoczęcia okresu wstępnego; • stosowanie krótkoterminowej profilaktyki HAE (C1-INH, atenuowane androgeny lub leki przeciwfibrynolityczne stosowane w celu uniknięcia powikłań obrzęku naczynioruchowego po zabiegach wskazanych medycznie) w czasie 7 dni od rozpoczęcia okresu wstępnego.		
	Definicje głównych punktów końcowych włączonych do analizy	Wskaźnik napadów zdefiniowano jako liczbę napadów HAE przypadającą na miesiąc (28 dni) w całym okresie badania. W badaniu APeX-2 napad zgłaszano w czasie 48 godz. od jego wystąpienia.		Wskaźnik napadów zdefiniowano jako liczbę napadów HAE przypadającą na 4 tygodnie (28 dni) w całym okresie badania 0-182 dni. W badaniu HELP napad zgłaszano w czasie 72 godzin od jego wystąpienia.		

Cecha		Porównywane badania				
		ApeX-2 (Zuraw 2021)		HELP (Banerji 2018)		
		BER 150 mg	BSC	LAN 300 mg Q4W	LAN 300 mg Q2W	BSC
		Odsetek chorych, u których raportowano redukcję wskaźnika napadów HAE w 24. tyg. względem wartości początkowych odpowiednio o $\geq 50\%$, $\geq 70\%$ oraz $\geq 90\%$ stanowił w badaniu APeX-2 (część 1.) eksploracyjny punkt końcowy. Redukcja wskaźnika napadów o $\geq 50\%$, $\geq 70\%$ oraz $\geq 90\%$ została obliczona w oparciu o skorygowaną liczbę napadów (ang. <i>adjusted subject-reported HAE attack</i>)		Odsetek chorych, u których raportowano redukcję wskaźnika napadów HAE w 26. tyg. względem wartości początkowych odpowiednio o $\geq 50\%$, $\geq 70\%$ oraz $\geq 90\%$ stanowił w badaniu HELP eksploracyjny punkt końcowy.		
	Leczenie ratunkowe	Chorzy przez cały okres badania musieli mieć dostęp do ≥ 1 metody leczenia ratunkowego (tj. ikatybant, osoczopochodne C1-INH, ekallantyd, rekombinowany C1-INH lub ludzki C1-INH – produkt leczniczy Cinryze®)		Leczenie napadów odbywało się zgodnie ze standardem opieki badacza, który mógł obejmować C1-INH i.v., ikatybant lub ekallantyd.		
	Leczenie profilaktyczne	W badaniu niedozwolone było stosowanie androgenów lub kwasu traneksamowego w długoterminowej profilaktyce napadów HAE w czasie 28 dni przed wizytą przesiewową; niedopuszczalne było również długoterminowe leczenie profilaktyczne za pomocą C1-INH w czasie 14 dni przed wizytą przesiewową; stosowanie lanadelumabu-flyo było zabronione przez cały okres badania. W czasie badania nie było dozwolone rozpoczynanie stosowania któregośkolwiek z ww. leków profilaktycznych. Chorzy mieli możliwość krótkotrwałego leczenia profilaktycznego (w przypadku nieplanowanego wcześniej zabiegu).		Długoterminowa profilaktyka napadów HAE była zabroniona podczas badania. Krótkoterminowa profilaktyka zabiegów była dozwolona, jeśli była wskazana medycznie.		

*łącznie 40 chorych znajduje się w analizowanej populacji; 1 choremu nie podano dawki, w związku z czym nie ma danych dotyczących napadu w części 1.

***w badaniu HELP podano stosowanie długoterminowej profilaktyki w czasie 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym

^w badaniu APeX-2 podano ilu chorych stosowało C1-INH osoczopochodne i rekombinowane, natomiast w badaniu HELP ilu chorych stosowało C1-INH osoczopochodne

^^w badaniu HELP podano wyłącznie dane dotyczące chorych, którzy stosowali leczenie androgenami lub lekami antyfibrynolitycznymi w postaci doustnej

4.2.3. Ograniczenia dotyczące wykonania porównania pośredniego dla leków stosowanych jako długoterminowa profilaktyka napadów HAE

Obecnie, brak jest badań klinicznych bezpośrednio porównujących leki zarejestrowane w długoterminowej profilaktyce napadów HAE. Wobec braku bezpośrednich badań klinicznych porównanie skuteczności terapii stosowanych w ramach LTP stanowi spore wyzwanie.

W przypadku braku dostępności badań bezpośrednio porównujących analizowane interwencje, właściwe jest wykonanie porównania pośredniego i metaanalizy sieciowej. Metody te, umożliwiają porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii i jednoczesną analizę więcej niż dwóch interwencji. Metaanalizy sieciowe i porównania pośrednie mogą być jednak przydatne tylko wtedy, gdy charakterystyka badania czy chorych są wystarczająco homogeniczne [Wytyczne AOTMiT].

Ze względu na różnice w badaniach klinicznych dotyczących LTP w HAE, m.in. projekt badania czy charakterystyka włączonych do badań chorych, należy zachować szczególną ostrożność podczas przeprowadzania i interpretowania takich analiz.

Najważniejsze ograniczenia opublikowanych do tej pory porównań pośrednich/metaanaliz sieciowych (NMA) terapii LTP są obciążone następującymi błędami i ograniczeniami metodologicznymi:

- badania dotyczące HAE cechuje znaczna heterogeniczność pod względem projektu badania, warunków w jakich przeprowadzono badanie, czasu trwania leczenia, minimalnej wyjściowej częstości napadów HAE, sposobu analizowania napadów HAE, wyjściowego wskaźnika napadów HAE, wcześniejszego stosowania terapii LTP i terapii wspomagającej;
- istnieje nieliczna sieć dowodów, składająca się z badań z małą liczbą badanych chorych oraz placebo, które nie jest odpowiednią wspólną referencją, biorąc pod uwagę możliwość jednoczesnego stosowania LTP w badaniach dla leków C1-INH, oraz brak takiej możliwości w badaniach *APeX* lub *HELP*;
- brak systematycznego porównania charakterystyki projektu badania dla wszystkich uwzględnionych badań w celu zidentyfikowania potencjalnych źródeł błędu (np. *cross-over*, *open label*), które mają wpływ na wyniki będące przedmiotem zainteresowania;

- porównanie wyjściowej charakterystyki chorych (np. wiek, płeć, wskaźnik masy ciała, choroby współistniejące) w celu oceny porównywalności badanych populacji we wszystkich włączonych badaniach;
- systematyczne porównanie definicji punktów końcowych, np. sposobu definiowania i oceny napadów;
- nie uwzględniono wyników długoterminowych: dane długoterminowe są niezwykle ważne dla oceny korzyści z profilaktycznego leczenia HAE, jednak nie mogą być uwzględnione w metaanalizie sieciowej [Mendivil 2021, Watt 2023, Beard 2022, Walsh 2025].

W poniższych podrozdziałach omówiono dodatkowo ograniczenia SLR z NMA przedstawionych w publikacjach *Watt 2023* oraz *Walsh 2025*.

4.2.3.1. Ograniczenia SLR i NMA przedstawionych w publikacji *Watt 2023*

W wyniku przeglądu systematycznego dla interwencji zidentyfikowano badanie *Watt 2023*, w którym dokonano pośredniego porównania leków stosowanych w ramach długotrwałej profilaktyki napadów HAE. Publikacja *Watt 2023* została wskazana, jednak nie została włączona do niniejszej analizy (w ramach opracowań wtórnych). Badanie to cechuje szereg ograniczeń oraz istnieją znaczące obawy dotyczące wiarygodności przedstawionych w ramach tej publikacji wyników. W/w obawy związane są z ogólnymi ograniczeniami dotyczącymi m.in. wykonania porównania pośredniego dla leków stosowanych jako długoterminowa profilaktyka napadów HAE, które zostały omówione w rozdziale powyżej 4.2.3.

Szczegółowa ocena badania *Watt 2023* ujawniła szereg niezgodności i ograniczeń, które mogą wpłynąć na wiarygodność wyników przeprowadzonego badania. Poniżej omówiono ograniczenia badania *Watt 2023*, które zostały m.in. przedstawione w publikacji *Schlueter 2024*.

W publikacji *Watt 2023* nawiązano do schematu PICOS, jednak nie określono celu badania. Schemat PICOS przedstawiony w materiałach uzupełniających obejmował terapie niezarejestrowane w długoterminowej profilaktyce HAE, co jest niezgodne z zakresem badania [Schlueter 2024]. Można argumentować, że badanie, w którym nie określono celu/pytania badawczego, z definicji nie może stanowić podstawy do formułowania odpowiedzi badawczej.

Istotnym ograniczeniem badania *Watt 2023* jest brak przedstawienia pełnej strategii wyszukiwania dla żadnej z elektronicznych baz danych przeszukiwanych w ramach SLR. Podobnie, w publikacji nie opisano procesu selekcji badań i ekstrakcji odpowiednich danych z włączonych rekordów. W publikacji przedstawiono wyniki będące przedmiotem zainteresowania (tj. wskaźnik napadów HAE przypadający na 28 dni w czasie leczenia lanadelumabem lub berotralstatem; prawdopodobieństwo osiągnięcia $\geq 90\%$ redukcji liczby miesięcznych napadów HAE), jednak nie przedstawiono uzasadnienia dla włączenia w/w wyników oraz uzasadnienia pominięcia innych istotnych wyników (np. wskaźnik umiarkowanych/poważnych napadów HAE, czas trwania napadów HAE, sześciopunktowa poprawa w stosunku do wartości wyjściowej w AE-QoL, przerwanie leczenia z powodu AE, AE o ciężkim stopniu nasilenia). Kolejne niedociągnięcie dotyczy oceny jakości badań uwzględnionych w syntezie dowodów. W przeciwieństwie do dobrej praktyki, autorzy badania *Watt 2023* nie przeprowadzili (lub przynajmniej nie przedstawili) oceny ryzyka błędu systematycznego w poszczególnych badaniach uwzględnionych w NMA [Schlueter 2024].

Chociaż publikacja *Watt 2023* zawiera podsumowanie wyników SLR, nie przedstawiono w niej schematu PRISMA. Ponadto nie przedstawiono uzasadnienia dla wykluczenia jakichkolwiek badań innych niż RCT z oceny wykonalności syntezy dowodów (pomimo kompleksowego podejścia do strategii wyszukiwania w SLR, która wyraźnie obejmowała badania inne niż RCT, w tym badania obserwacyjne, badania jednoramienne itp.). W publikacji nie skomentowano tej niespójności.

Autorzy badania *Watt 2023* przedstawili również niewystarczającą ocenę kwalifikowalności badań do syntezy dowodów. W odniesieniu do zasady przechodniości ocen, w publikacji podano jedynie, że „na podstawie opisowej oceny średniego wieku, odsetka włączonych chorych płci żeńskiej, masy ciała, BMI i wyjściowego wskaźnika napadów HAE, wyjściowe charakterystyki chorych w badaniach uznano za odpowiednie do przeprowadzenia NMA”. Autorzy badania nie podali, czy dostępne były jakiekolwiek inne dodatkowe cechy populacji, ani nie omówili wpływu różnic w charakterystyce projektu badania dla syntezy dowodów. W szczególności w publikacji pominięto kompleksowe i przejrzyste omówienie istotnej heterogeniczności między badaniami w odniesieniu do:

- warunków w jakich zostały przeprowadzone: badania *CHANGE*, *HELP* i *ApeX-2* obejmują okres 15 lat, w którym wzorce praktyki klinicznej i schematy leczenia znacznie się zmieniły;

- minimalnej wyjściowej częstości napadów: ≥ 1 napad/miesiąc w badaniach *ApeX-2* i *HELP* oraz ≥ 2 napady/miesiąc w badaniu *CHANGE*;
- raportowania i analizy napadów: 24-godzinne zgłaszanie napadów HAE przez chorych w porównaniu z 72-godzinnymi w badaniu *HELP*; brak potwierdzenia napadów przez badacza w badaniu *CHANGE*; różnice w skorygowaniu wskaźników napadów HAE (np. według wyjściowego wskaźnika napadów w porównaniu z brakiem skorygowania);
- początkowych wskaźników napadów: nie raportowano w badaniu *CHANGE*; raportowano znaczne różnice między badaniami *ApeX-2* i *HELP*, w zakresie od 2,9 do 4,0;
- wcześniejszego stosowania długoterminowej profilaktyki: wcześniejsze stosowanie długoterminowej profilaktyki napadów HAE było bardzo niskie w badaniu *CHANGE* (9,1% do 18,2%, wyłącznie androgeny) i niższe w badaniu *HELP* (51,9% dla 300 mg Q2W i 69% dla 300 mg Q4W) w porównaniu z badaniem *ApeX-2* (75%);
- leczenia wspomagającego: brak możliwości stosowania jednocześnie leczenia profilaktycznego w badaniu *ApeX-2* i *HELP*, podczas gdy androgeny i leki przeciwfibrinolityczne były dozwolone jako profilaktyka napadów HAE w badaniu *CHANGE*;
- dostępności danych: w badaniu *CHANGE* nie raportowano wyjściowego wskaźnika napadów HAE; w badaniach *CHANGE* i *HELP* nie raportowano czasu ekspozycji, który pozwoliłby na wykonanie porównania pośredniego dla wskaźnika napadów HAE jako rozkład Poissona; brak jest dostępnych danych wyjściowych, które są zgodne z kryteriami rozpoczęcia stosowania lanadelumabu, a dane dotyczące wyników ograniczają się do miesięcznego wskaźnika napadów HAE;
- sieci: niewielka liczba badań włączonych do sieci; placebo nie jest odpowiednim pomostowym komparatorem, biorąc pod uwagę możliwość jednoczesnego stosowania długoterminowej profilaktyki w badaniu *CHANGE* oraz brak stosowania długoterminowej profilaktyki w badaniu *ApeX-2* lub *HELP*; raportowano także różne drogi podawania placebo (tj. dożylnie, doustnie, podskórne) [Schlueter 2024].

W badaniu *Watt 2023*, w sposób niewystarczający omówiono także ograniczenia badania, wskazując jedynie na ograniczenia „*nieodłącznie związane z każdym NMA*”, stosunkowo niską liczebność próby w uwzględnionych badaniach ze względu na rzadkość HAE, a także różny okres obserwacji w uwzględnionych badaniach. W publikacji nie omówiono ani potencjalnych błędnych szacunków NMA w wyniku wykorzystania danych z różnych okresów obserwacji w syntezie dowodów, ani potencjalnych podejść do uwzględnienia tych różnic

(np. zastosowanie modelu Poissona do uwzględnienia czasu ekspozycji). Żaden z innych przypadków heterogeniczności między badaniami nie został omówiony. Ponadto w części dyskusyjnej nie uwzględniono znaczenia długoterminowych wyników – np. częstości występowania ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego w dłuższych okresach badania (np. dwa lata) czy długotrwałej odpowiedzi na leczenie. Takie wyniki umożliwiłyby ocenę korzyści z profilaktycznego leczenia HAE, które są zwykle gromadzone w niekontrolowanych, otwartych przedłużeniach badań i jako takie nie podlegają analizie NMA.

Autorzy nie omawiają wyników swojego badania w kontekście innych przeglądów badających dowody porównawcze zatwierdzonych terapii w długoterminowej profilaktyce HAE. W publikacji *Watt 2023* nie skomentowano m.in. wyników przeglądu systematycznego Cochrane, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w ramach LTP. W przeglądzie Cochrane stwierdzono, że rzadkość występowania HAE i obecna baza dowodów uniemożliwiają wyciągnięcie wniosków dotyczących porównawczej skuteczności różnych leków u chorych z HAE. Wniosek ten jest sprzeczny z wnioskami z badania *Watt 2023*. [Beard 2022, Schlueter 2024].

Podsumowując, w publikacji *Watt 2023* wykryto istotne nieprawidłowości, związane m.in. z:

- brakiem jasno zdefiniowanego pytania badawczego;
- niespójnością między strategią wyszukiwania w bazach a zakresem syntezy dowodów;
- brakiem przejrzystości w raportowaniu metod zbierania i ekstrakcji danych;
- brakiem uzasadnienia dla przedstawienia wybranych wyników;
- brakiem kompleksowej oceny założeń homogeniczności, zasady przechodniości ocen i spójności;
- brakiem kompleksowego omówienia ograniczeń badania;
- brakiem omówienia wyników badań, które są sprzeczne z wynikami innych przeglądów przeprowadzonych przez Cochrane Collaboration, a także liczne agencje HTA;
- brakiem wypełnienia listy kontrolnej PRISMA.

W odpowiedzi na zarzuty zawarte w publikacji *Schlueter 2024*, świadczące o niskiej jakości przeprowadzonej NMA, autorzy opublikowali odpowiedź [Watt 2024]²³, w której przedstawiono następujące argumenty:

- w analizie uwzględniono dane z modeli regresji Poissona, które były dostosowane do odpowiednich zmiennych, co może zminimalizować wpływ różnic w projektach badań. Ponadto stwierdzono, że nie zaobserwowano efektu przeniesienia w badaniach *cross-over*, co powinno zapewnić porównywalność danych między badaniami o różnej metodzie;
- autorzy przyznali, że różnice w projektach badań i definicjach wyników mogą stanowić potencjalne ograniczenie, ale podkreślili, że podjęto kroki w celu zminimalizowania ich wpływu poprzez odpowiednie dostosowanie statystyczne.
- badania włączone do NMA zostały przeanalizowane pod względem odpowiednich kryteriów, a wyniki uwzględniono na ile pozwalała ich dostępność;
- z uwagi na włączenie 3 badań do NMA, autorzy opracowania uznali za nieistotne przeprowadzenie oceny ryzyka błędu systematycznego;
- przed przeprowadzeniem NMA, autorzy wykonali badanie wykonalności, które wykazało możliwe ograniczenia, co zostało uwzględnione oraz omówione z ekspertami.

Powyższe odpowiedzi w publikacji *Watt 2024* mogą wskazywać na świadomość autorów o istniejących ograniczeniach przeprowadzonej NMA. Niemniej jednak w dalszym ciągu autorzy nie odnieśli się m.in. do braku omówienia innych przeglądów przeprowadzonych dla leków stosowanych w leczeniu HAE (w tym wnioskowania o braku możliwości porównania pośredniego tych leków przeprowadzonego przez Cochrane Collaboration, a także liczne agencje HTA), a także nie przedstawili kompleksowej oceny założeń homogeniczności i przechodniości. Autorzy nie odnieśli się do sprzecznych wniosków sformułowanych przez autorów innych analiz.

Biorąc pod uwagę całokształt danych pochodzących z opracowania *Watt 2023*, jak również 2 publikacji zawierających dyskusję na temat jego ograniczeń należy podkreślić, iż na

²³publikacja została włączona zgodnie z prośbą analityków Agencji zawartą w piśmie OT.423.1.39.2025.8.KO z dnia 25 czerwca 2025 r. w sprawie minimalnych wymagań

podstawie opracowania *Watt 2023* nie jest zasadne formułowanie jakichkolwiek wniosków na temat porównania berotralstatu z lanadelumabem.

4.2.3.2. Ograniczenia SLR i NMA przedstawionych w publikacji *Walsh 2025*

W wyniku aktualizacji przeglądów systematycznych dla BER, odnaleziono opracowanie wtórne *Walsh 2025*. Opracowanie to w podobny sposób jak w opracowaniu *Watt 2023* zaprezentowało NMA, w którym uwzględniono porównanie BER z LAN.

W ramach analizy przeglądu *Walsh 2025* zidentyfikowano następujące obszary mogące stanowić źródło błędów metodologicznych:

- autorzy przeglądu nie przedstawili zarówno procesu selekcji badań, jak i sposobu ekstrakcji istotnych danych z włączonych publikacji. Pomimo, iż zdefiniowano włączane punkty końcowe (tj. częstość znormalizowanych względem okresu obserwacji napadów HAE, częstość znormalizowanych względem okresu obserwacji umiarkowanych/ciężkich napadów HAE), nie podano uzasadnienia włączenia wyłącznie tych punktów końcowych oraz uzasadnienia pominięcia innych istotnych punktów końcowych (np. czas trwania napadów HAE, przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych).
- nie przedstawiono w publikacji charakterystyki badań włączonych do NMA, w tym danych początkowych dotyczących charakterystyki chorych, co prowadzi do niejasności dotyczących dowodów wykorzystanych do przygotowania porównań. Brak przedstawionej charakterystyki chorych uniemożliwia również prześledzenie procesu oceny homogeniczności badań, dla których przeprowadzono poszczególne porównania.
- spośród badań dla BER na liście badań włączonych do analizy wymieniono 3 badania: *APeX-1*, *APeX-2* i *APeX-J*. Jednak niemożliwe było zidentyfikowanie porównań w których wykorzystano wyniki z badania *APeX-1*, ponieważ na żadnym wykresie *forest-plot* nie zostało ono wymienione, co prowadzi do niejasności co do faktycznego wykorzystania wyników z tego badania w ramach NMA.
- badanie *APeX-J* zostało wykluczone z niektórych analiz (np. chorych bez napadów HAE i oceny TEAE), gdy w obu ramionach leczenia nie odnotowano żadnych zdarzeń, co mogło istotnie wpływać na wnioskowanie.

- autorzy nie przedstawili wystarczającej oceny kwalifikowalności badań do syntezy dowodów. Jedynie w krótkim stwierdzeniu wspomniano o wykluczeniu pewnych faz z trzech badań RCT z powodu heterogeniczności w projektowaniu tych badań. Autorzy nie omówili potencjalnych implikacji włączenia tych badań do analizy. W odniesieniu do oceny założenia przechodniości, stwierdzono jedynie, że „pozostałe siedem badań uznano za wystarczająco podobne, aby uzyskać odpowiednie porównawcze wyniki skuteczności, bezpieczeństwa i jakości życia będących przedmiotem zainteresowania”.
- W publikacji nie wskazano, czy rozkład potencjalnych modyfikatorów efektu był podobny w badaniach włączonych do sieci, ani nie omówiono implikacji różnic w charakterystyce projektowania badań dla syntezy dowodów.

W szczególności zwrócono uwagę, iż publikacja pomija kompleksową i przejrzystą dyskusję na temat istotnej heterogeniczności między badaniami w odniesieniu do:

- **warunków przeprowadzenia badań:** większość z włączonych badań w tym badania *APeX* i *HELP* obejmują okres analizy wynoszący 8 lat (2014-2022). W tym czasie można się spodziewać, że wzorce praktyki klinicznej uległy zmianie.
- **minimalnej początkowej częstości napadów:** Minimalna początkowa częstość napadów wynosiła ≥ 1 napad/miesiąc w badaniach *APeX-2*, *APeX-J*, *HELP* i *VANGUARD*, lub ≥ 2 napady/miesiąc, lub co najmniej jeden napad w ciągu pierwszych 2 tygodni okresu wstępnego w badaniu *COMPACT*; oraz ≥ 2 napady/miesiąc w badaniach *CSL312_2001* i *APeX-1*.
- **raportowania napadów HAE:** 24-godzinne zgłaszanie napadów HAE przez chorych w badaniach *APeX* i *COMPACT* w porównaniu z 72-godzinnymi w badaniu *HELP*. Występowały różnice w skorygowaniu wskaźnika częstości napadów HAE (np. według początkowego wskaźnika napadów w porównaniu z brakiem skorygowania).
- **początkowej częstości napadów HAE:** Zaobserwowano znaczną zmienność między badaniami, ze średnimi miesięcznymi początkowymi częstościami napadów HAE zawierających się w przedziale od 2,9 do 6,1 (w tym m.in.: 2,9-3,1 w badaniu *APeX-2*, 2,0-2,5 w badaniu *APeX-J*, 3,2-4,0 w badaniu *HELP*).
- **wcześniej stosowanej długoterminowej profilaktyki:** Definicja i rozkład wcześniejszego stosowania profilaktyki różniły się między badaniami. Na przykład wcześniejsze stosowanie tego rodzaju profilaktyki było niższe w badaniach *HELP*

(51,9-69%), *COMPACT* (36-49%) oraz *VANGUARD* (33%) w porównaniu do badań *APeX-2* (75%) i *APeX-J* (79%).

- **stosowania leczenia wspomagającego:** W badaniach *APeX*, *VANGUARD*, *CSL312_2001* i *HELP* zabronione było stosowanie wspomagających leków profilaktycznych, podczas gdy w badaniu *COMPACT* dopuszczono stosowanie androgenów i leków przeciwfibrynolitycznych jako profilaktyki wspomagającej.
- **sieci:** niewielka liczba badań włączonych do sieci. Ponadto placebo nie stanowi odpowiedniego komparatora pomostowego ze względu na różne drogi podania (doustna vs. podskórna), szczególnie w odniesieniu do wyników jakości życia, a także ze względu na stosowanie długoterminowej profilaktyki w badaniu *COMPACT*, które było niedozwolone w pozostałych badaniach. Dodatkowo badania znacząco różniły się liczebnością chorych.

Do wszystkich analiz wykorzystano modele efektów stałych (ang. *fixed effect*). Jednakże autorzy opracowania nie podali informacji, że model efektów losowych (ang. *random effect*) byłby bardziej odpowiedni do trzech z sześciu ocenianych wyników w NMA (np. porównanie dopasowania modelu przedstawiono jedynie w załączniku). Dodatkowo, nie przeprowadzono dalszej eksploracji heterogeniczności analizy.

W ramach przeprowadzonej dyskusji wyników w publikacji *Walsh 2025* zidentyfikowano dodatkowe ograniczenia:

- skupiono się jedynie na nielicznej sieci dowodów, zróżnicowanym projekcie badania *COMPACT* oraz różnicach w definicjach wyników przy braku przejrzystości opisu ich implikacji;
- nie uwzględniono znaczenia długoterminowych wyników (np. częstość napadów HAE w dłuższym okresie obserwacji);
- brak omówienia prawdopodobnego naruszenia założeń przechodniości z powodu heterogeniczności między badaniami oraz naruszenia założeń jednorodności co wykazało lepsze dopasowanie modeli efektów losowych (omówiono tylko wyniki modeli efektów stałych);
- brak odniesienia się do przeglądu wykonanego m.in. przez Cochrane Collaboration, w którym stwierdzono, iż obecna baza dowodów uniemożliwiają wnioski o porównawczej skuteczności leków;
- brak omówienia dotychczasowych ocen HTA dotyczących berotralstatu oraz lanadelumabu przeprowadzanych przez krajowe agencje, które wskazały na istotne

ograniczenia w pośrednich porównaniach leczenia z powodu różnic w projektach badań, kryteriach kwalifikowalności, operacjonalizacji punktów końcowych oraz heterogeniczności między badaniami – co szczegółowo zostało opisane w poniższym rozdziale 4.2.3.3.

Podsumowując, w publikacji *Walsh 2025* wykryto istotne nieprawidłowości, związane m.in. z:

- brakiem wyczerpujących informacji na temat procesu wyboru badań, od selekcji abstraktów po włączenie do przeglądu a następnie do porównania pośredniego;
- brakiem przejrzystości w opisie metod zbierania i ekstrakcji danych;
- brakiem uzasadnienia dla wyboru analizy punktów końcowych;
- brakiem kompleksowej oceny założeń jednorodności, przechodniości i spójności;
- brakiem wszechstronnej dyskusji na temat ograniczeń badania;
- brakiem omówienia wyników badania, które są sprzeczne z wnioskami innych przeglądów, takich jak Cochrane Collaboration oraz liczne agencje HTA.

4.2.3.3. Podsumowanie publikacji *Watt 2023* i *Walsh 2025*

Zarówno lanadelumab (Takhzyro®), jak i berotralstat (Orladeyo®) zostały również ocenione przez agencje HTA w wielu krajach do czasu opublikowania badania, jednak żadna z poniższych ocen HTA nie została omówiona przez autorów badań *Watt 2023* oraz *Walsh 2025*:

- w odpowiedzi na zgłoszenie HTA firmy *BioCryst* w Niemczech, IQWiG stwierdził, że nie można przeprowadzić solidnego porównania pośredniego berotralstatu z terapiami C1-INH (w oparciu o badania *CHANGE* i *COMPACT*) ze względu na znaczne różnice w projektach badań, uwzględnionych punktach końcowych i terapii porównawczej;
- w ocenie HTA lanadelumabu w 2020 r., które obejmowało pośrednie porównanie z dożylnym C1-INH, CADTH stwierdziła w swoim raporcie z przeglądu klinicznego, że „*istotne ograniczenia związane z pośrednim porównaniem leczenia uniemożliwiają wyciągnięcie jakichkolwiek wniosków dotyczących porównawczej skuteczności lanadelumabu i dożylnego C1-INH*”;
- w pozytywnej rekomendacji refundacyjnej dla berotralstatu w marcu 2023 r. CADTH kierował się oceną producenta, że „*jest mało prawdopodobne, aby porównanie pośrednie dało wiarygodną ocenę porównawczej skuteczności lub bezpieczeństwa*”;

- ICER w Stanach Zjednoczonych stwierdził, że przeprowadzenie porównania pośredniego lanadelumabu w porównaniu z dwiema terapiami C1-INH nie było możliwe ze względu na różnice w kryteriach kwalifikacji do badania (np. wiek i wyjściowe wskaźniki napadów), małą liczbę badanych chorych i różnice w projekcie badania [Schlueter 2024, IQWiG 2021, CADTH 2020, CADTH 2023, ICER 2018];
- INESSS, agencja HTA w Quebecu w Kanadzie, nie uznała dodatkowych korzyści terapeutycznych z leczenia lanadelumabem w porównaniu z innymi terapiami stosowanymi w długoterminowej profilaktyce HAE, deklarowanymi przez producenta na podstawie przedłożonych porównań pośrednich i skomentowała, że w porównaniu pośrednim przedstawionym przez producenta „*zignorowano znaczną heterogeniczność obserwowaną między badaniami*” [INESSS 2020].

Autorzy badań *Watt 2023* i *Walsh 2025* nie omawiają więc faktu, że wyniki przeprowadzonych NMA są sprzeczne z wynikami opublikowanymi przez Cochrane oraz opiniami w/w agencji HTA. Warto zaznaczyć, że w/w agencje HTA jednogłośnie i niezależnie stwierdziły, że pośrednie porównania leczenia zatwierdzonych terapii w długoterminowej profilaktyce HAE podlegają poważnym ograniczeniom i stronniczości metodologicznej, co czyni je nieodpowiednimi do poparcia solidnych wniosków na temat porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa tych terapii [Schlueter 2024].

Niewielka liczba dowodów, a także wysoki poziom heterogeniczności między badaniami budzą poważne obawy co do wiarygodności przedstawionych NMA i możliwości przeprowadzenia solidnej syntezy dowodów z bezstronnymi szacunkami. Istnieją solidne dowody naruszenia zasady przechodniości ocen, w przypadku którego nie należy przeprowadzać NMA.

Podsumowując powyższe argumenty, stwierdzono, że publikacje *Watt 2023* oraz *Walsh 2025* stanowią opracowania o niskiej jakości oraz wiarygodność przedstawionych w nich wyników jest niska. Z tego powodu nie zostały włączone do niniejszej analizy oraz nie jest tym samym uzasadnione formułowanie na ich podstawie jakichkolwiek wniosków na temat porównania berotralstatu z lanadelumabem w populacji docelowej.

4.2.4. Podsumowanie i wnioski końcowe

Ocena homogeniczności randomizowanych okresów badań *APeX-2* i *HELP* wykazała, że badania różniły się w wielu aspektach, dotyczących charakterystyki badanej populacji, początkowego wskaźnika napadów HAE, kryteriów rozpoznania napadu HAE, czasu trwania

badania czy definicji punktów końcowych. Te różnice mają istotny wpływ na interpretację wyników obu badań i ich odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W związku z powyższym, badania *APeX-2* oraz *HELP* uznano za heterogeniczne, a przeprowadzenie porównania pośredniego poprzez wspólną referencję PLC (BSC) za niemożliwe.

W ramach oceny możliwości wykonania ITC uwzględniono również ograniczenia dotyczące możliwości porównania pośredniego dla leków stosowanych w ramach LTP. Opublikowane do tej pory porównania pośrednie terapii LTP cechują znaczne błędy i ograniczenia metodologiczne, wynikające z heterogeniczności badań, nielicznej sieci dowodów czy braku uwzględnienia wyników długoterminowych, które mają kluczowe znaczenie w HAE. Warto również zaznaczyć, że liczne ograniczenia w wykonaniu porównań pośrednich terapii LTP zostały także zauważone przez agencje HTA na całym świecie, m.in. IQWiG, CADTH, INESSS, ICER [Schlueter 2024].

Podsumowując, ze względu na istotną heterogeniczność między badaniami *APeX-2* oraz *HELP* a także możliwość uwzględnienia jedynie danych dla krótkiego okresu obserwacji w ramach niniejszej analizy odstąpiono od wykonywania porównania pośredniego poprzez wspólną referencję PLC (BSC).

4.3.

W wyniku oceny badań *APeX-2* i *HELP* zidentyfikowanych w ramach przeglądu dla interwencji i komparatora stwierdzono znaczną heterogeniczność uniemożliwiającą wykonanie porównania pośredniego przez wspólną referencję. Dodatkowo należy zaznaczyć, że odnalezione randomizowane badania *APeX-2* oraz *HELP* oceniały skuteczność i bezpieczeństwo BER oraz LAN w stosunkowo krótkim okresie obserwacji (odpowiednio 24. i 26 tyg.). Napady HAE zwykle nawracają ze zmiennym nieprzewidywalnym nasileniem i częstością przez całe życie chorych. W związku z tym przeprowadzenie porównania pośredniego nieuwzględniającego danych długoterminowych wiązałoby się z licznymi niepewnościami i ograniczeniami odnośnie ekstrapolacji krótkookresowych danych na cały okres życia chorego. Dokładną ocenę homogeniczności randomizowanych części badań i ograniczeń związanych z oceną wykonalności porównania pośredniego na ich podstawie przedstawiono w rozdziale 4.1.6.2.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.3.1.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

24 [REDACTED]

25 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

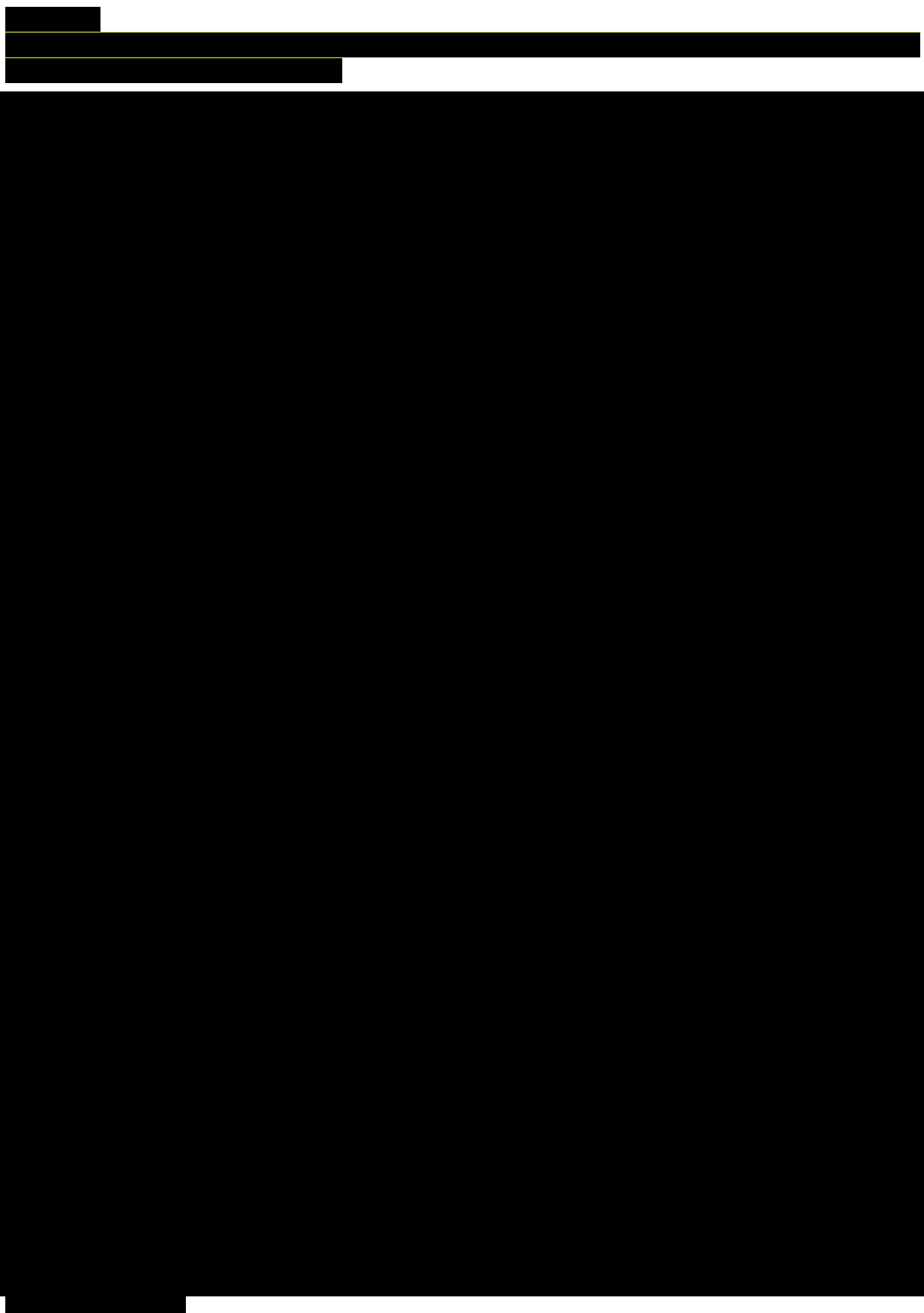
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]



[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

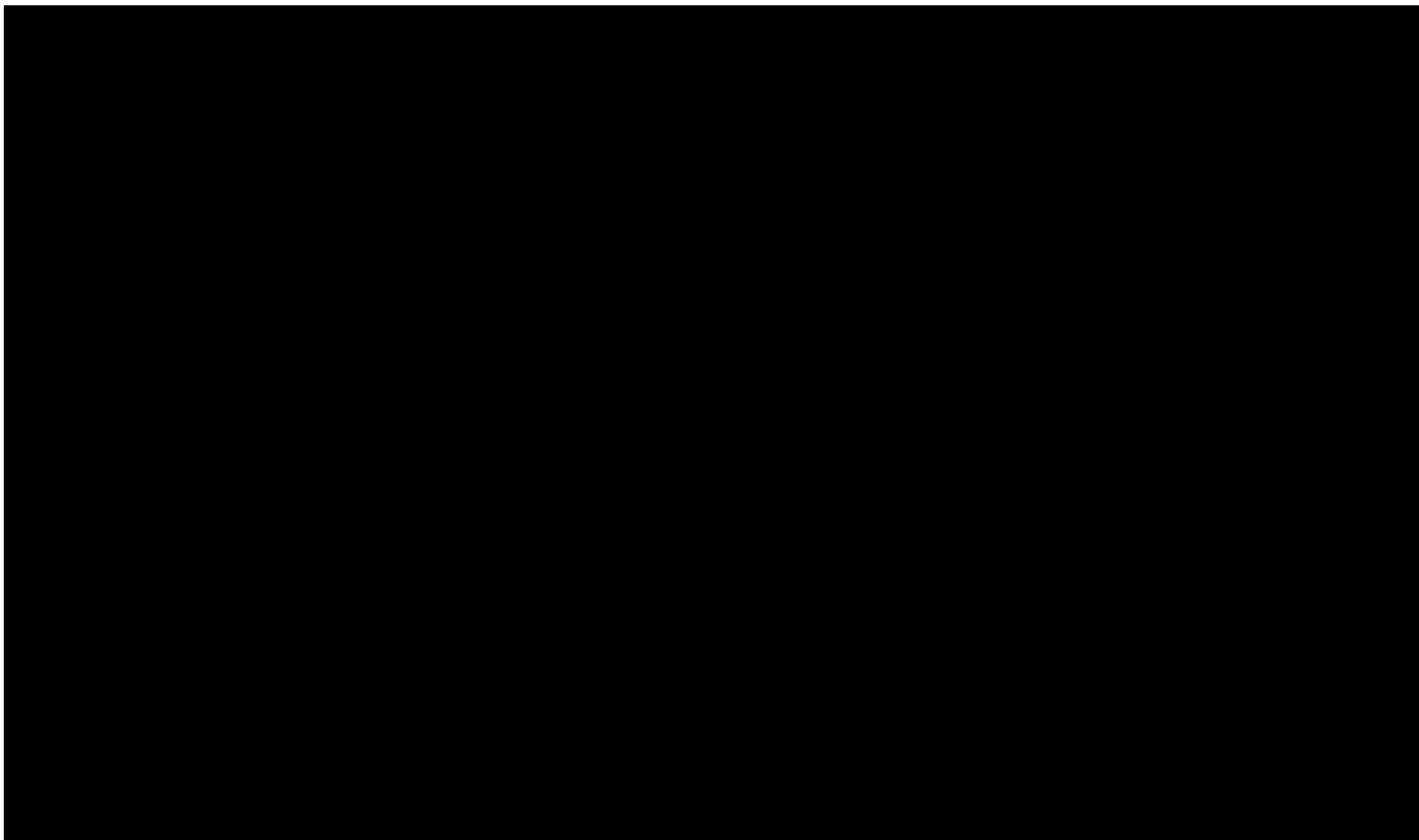
[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5. Ocena skuteczności BER na podstawie badania *APeX-2*

Porównanie skuteczności berotralstatu względem BSC w populacji chorych z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym przedstawiono w oparciu o badanie *APeX-2*.

W badaniu *APeX-2* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia BER w porównaniu z PLC. Przez cały okres badania chorzy mieli jednak możliwość leczenia w ramach BSC, które obejmowało stosowanie terapii w celu przerywania ostrych napadów HAE (m.in. ikatybant, inhibitory C1-esterazy, ekallantyd). W związku z powyższym, porównanie BER vs PLC przybliża względny efekt leczenia BER w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC).

W związku z tym, że zarówno grupa kontrolna jak i grupa badana miały możliwość stosowania najlepszego leczenia wspomagającego (odpowiednio PLC+BSC i BER+BSC), w celu zachowania przejrzystości analiz w raporcie, grupę chorych przypisanych do ramienia placebo oznaczono jako grupę BSC, natomiast grupę chorych przypisanych do ramienia interwencji badanej jako grupę BER 150 mg.

W badaniu *APeX-2* przedstawiono skuteczność BER stosowanego w dawce 110 mg/dzień lub 150 mg/dzień. Warto jednak zaznaczyć, że dawka 110 mg jest niezgodna z zarejestrowaną, dlatego w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki wyłącznie dla dawki BER 150 mg [ChPL Orladeyo®].

Główną analizę skuteczności w badaniu *APeX-2* przeprowadzono dla populacji ITT, obejmującej wszystkich randomizowanych do badania chorych (40 chorych w obydwu analizowanych grupach).

Wyniki skuteczności przedstawiono w rozdziałach poniżej.

5.1. Ocena skuteczności BER względem BSC

(1. część badania APeX-2)

Skuteczność BER względem BSC w 1. części badania APeX-2 oceniono w oparciu o następujące punkty końcowe (ułożone zgodnie z hierarchią testowania):

- pierwszorzędowy punkt końcowy:
 - potwierdzony przez badacza wskaźnik napadów HAE w czasie 24 tyg. okresu podwójnie zaślepiętego badania;
- drugorzędowe punkty końcowe:
 - średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych całkowitego wyniku w kwestionariuszu oceny jakości życia u chorych z obrzękiem naczynioruchowym (AE-QoL) w 24 tyg. badania;
 - średnia liczba dni z objawami obrzęku naczynioruchowego w czasie 24 tyg. oraz średni stosunek liczby dni z objawami obrzęku naczynioruchowego do liczby dni, w których chorzy otrzymywali leczenie;
 - potwierdzony przez badacza wskaźnik napadów HAE w czasie okresu „steady-state” (okres stabilnego stężenia leku; 8.-168. dzień).

Zgodnie z założeniem autorów badania APeX-2, testowanie hierarchiczne zostało przeprowadzone dla obydwu dawek BER (110 mg oraz 150 mg) dla poziomu istotności $\alpha=0,05$. W przypadku stwierdzenia dla danego punktu końcowego nieistotnej statystycznie różnicy między jedną z analizowanych w badaniu dawek BER a BSC, nie przeprowadzono testowania hierarchicznego dla kolejnego w hierarchii punktu końcowego, natomiast drugą dawkę BER testowano dla poziomu istotności $\alpha=0,025$.

Dodatkowo w części 1 badania APeX-2 oceniono również jakość życia za pomocą kwestionariusza TSQM.

W części 1. badania APeX-2 (publikacja *Zuraw 2021*) przedstawiono również wyniki analizy wrażliwości dla chorych w podgrupach (w zależności od początkowej liczby napadów HAE oraz lokalizacji obrzęku – przedstawione w rozdziale 5.1.1.2 oraz 5.1.1.3), a także wyniki dotyczące eksploracyjnych punktów końcowych (przedstawione w rozdziale 5.1.1.4 oraz 5.1.1.5). Omawiane punkty końcowe przedstawiono w analizie w celu kompleksowej oceny skuteczności analizowanej interwencji w ograniczaniu napadów HAE.

Wyniki skuteczności z 1. części badania APeX-2 przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.1.1. Wskaźnik napadów HAE

Wskaźnik napadów HAE potwierdzonych przez badacza w czasie 24 tyg. stanowił w badaniu *APeX-2* (część 1) pierwszorzędowy punkt końcowy.

Wskaźnik napadów zdefiniowano jako liczbę napadów HAE potwierdzonych przez badacza, przypadającą na miesiąc (28 dni) w całym okresie części 1 badania (24 tyg.)²⁶.

BER w dawce 150 mg wykazał istotną statystycznie i klinicznie²⁷ przewagę nad BSC w zakresie redukcji wskaźnika napadów HAE – wskaźnik napadów HAE wyniósł 1,31 w grupie BER oraz 2,35 w grupie BSC.

Redukcję średniego wskaźnika napadów HAE u chorych w badaniu *APeX-2*, raportowano już w czasie pierwszego miesiąca leczenia BER. Odpowiedź na leczenie utrzymywała się przez cały okres części 1. badania (24. tyg.).

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 18.
Wskaźnik napadów HAE – badanie *APeX-2*, część 1

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	BER 150 mg		BSC		rR* (95%CI)	IS
			Średnia (95%CI)	N	Średnia (95%CI)	N		
Chorzy na HAE (populacja ITT)								
APeX-2 (Zuraw 2021)	Wskaźnik napadów HAE	24	1,31 (b/d)	40	2,35 (b/d)	40	0,56 (0,41; 0,77)**	TAK p<0,001^

*rR (ang. *rate ratio*) – współczynnik częstości

**wartość przedstawiona przez autorów publikacji

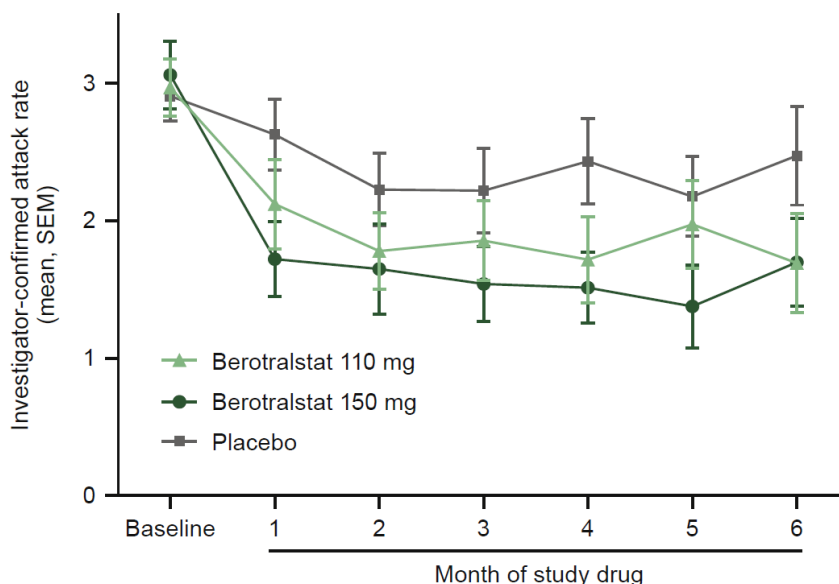
^wartość p przedstawiona przez autorów publikacji

²⁶ wyjściowy wskaźnik napadów HAE, zdefiniowano jako liczbę potwierdzonych przez badacza napadów HAE w 28-dniowym okresie, tj. od badań przesiewowych do podania pierwszej dawki badanego leku. Napady HAE nie mogły rozpocząć się w czasie 48 godz. od zakończenia poprzedniego napadu i wymagały leczenia lub powodowały upośledzenie funkcjonowania.

²⁷ MCID dla wskaźnika napadów w HAE nie został jednoznacznie określony w literaturze. Jednakże redukcja liczby napadów o 50% jest często uznawana za istotną klinicznie, ponieważ koreluje z poprawą jakości życia przekraczającą MCID, zgodnie z analizami związanymi z terapiami długoterminowymi HAE [Anderson 2021].

Rysunek 7.

Średni wskaźnik napadów HAE – badanie APeX-2, część 1



Grupa oznaczona na wykresie jako placebo, zgodnie z przyjętymi w ramach niniejszej analizy zasadami ekstrakcji oznacza BSC

Źródło: APeX-2 (Zuraw 2021)

5.1.1.1. Wskaźnik napadów HAE w okresie „steady-state”

Wskaźnik napadów HAE w okresie „steady-state”²⁸ (8. dzień – 24. tyg.) stanowił w badaniu APeX-2 drugorzędowy punkt końcowy.

Wskaźnik napadów HAE w okresie „steady-state”, zgodnie z założeniem autorów badania APeX-2 miał podlegać testowaniu hierarchicznemu, jednak dla punktu końcowego będącego wyżej w hierarchii nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami. W związku z powyższym dla omawianego punktu końcowego (PK) przedstawiono jedynie nominalne wartości p.

Wskaźnik napadów w okresie „steady-state” leczenia wyniósł odpowiednio 1,27 w grupie BER oraz 2,38 w grupie BSC. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść interwencji badanej.

²⁸ obejmuje okres leczenia, w którym stężenie substancji w organizmie osiągnęło stabilne stężenie po regularnym podawaniu leku (dzień 8. – dzień 168.)

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19.

Wskaźnik napadów HAE w okresie „steady-state” (8 dzień. – 24 tyg.) – badanie APeX-2, część 1

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	BER 150 mg		BSC		rR* (95%CI)	IS
			Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
Chorzy na HAE (populacja ITT)								
APeX-2 (Zuraw 2021)	Wskaźnik napadów HAE w okresie „steady- state”	24	1,27 (b/d)	40	2,38 (b/d)	40	0,54 (0,39; 0,74)**	TAK p<0,001^

*rR (ang. *rate ratio*) – współczynnik częstości

**wartość przedstawiona przez autorów publikacji

^nominalna wartość p przedstawiona przez autorów publikacji

5.1.1.2. Wskaźnik napadów HAE w zależności od początkowej liczby napadów HAE – analiza wrażliwości

W ramach niniejszej analizy przedstawiono również wyniki dla wskaźnika napadów w zależności od początkowej liczby napadów u chorych (≥ 2 lub < 2 napadów). Wyniki dla omawianego punktu końcowego, zgodnie z założeniem analizy statystycznej autorów badania APeX-2 nie były testowane hierarchicznie i stanowią dodatkowe uzupełnienie wyników w ramach analizy wrażliwości.

Zarówno w podgrupie chorych z początkowym wskaźnikiem napadów ≥ 2 jak i w podgrupie chorych z początkowym wskaźnikiem napadów < 2 , BER wykazał istotną statystycznie przewagę nad BSC w zakresie redukcji wskaźnika napadów w czasie 24 tyg.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20.

Wskaźnik napadów HAE w zależności od początkowej liczby napadów (≥ 2 lub < 2 napadów) – badanie APeX-2, część 1

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	BER 150 mg		BSC		rR* (95%CI)	IS
			Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
Chorzy z początkowym wskaźnikiem napadów ≥ 2								
APeX-2 (Zuraw 2021)	Wskaźnik napadów HAE	24	1,76 (b/d)	30	2,92 (b/d)	27	b/d	TAK p=0,005**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	BER 150 mg		BSC		rR* (95%CI)	IS
			Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
Chorzy z początkowym wskaźnikiem napadów < 2								
APeX-2 (Zuraw 2021)	Wskaźnik napadów HAE	24	0,50 (b/d)	10	1,45 (b/d)	13^	b/d	TAK p=0,009**

*rR (ang. *rate ratio*) – współczynnik częstości

**wartość p przedstawiona przez autorów publikacji

[^]w tym 1 chory nie otrzymał dawki BER – dla tego chorego nie podano informacji o początkowym wskaźniku napadów

5.1.1.3. Wskaźnik napadów HAE w zależności od lokalizacji obrzęku – analiza wrażliwości

W ramach niniejszej analizy przedstawiono również wyniki dla wskaźnika napadów w zależności od lokalizacji obrzęku (obrzęk jamy brzusznej, obrzęk krtani, obrzęk obwodowy oraz obrzęk obwodowy o różnej lokalizacji). Wyniki dla omawianego punktu końcowego, zgodnie z założeniem analizy statystycznej autorów badania APeX-2 nie były testowane hierarchicznie i stanowią dodatkowe uzupełnienie wyników w ramach analizy wrażliwości.

Wskaźnik napadów HAE w przypadku napadów w obrębie jamy brzusznej, narządów obwodowych, różnych obszarów ciała oraz krtani, w grupie BER 150 mg, był niższy o odpowiednio 56%, 58%, 15% oraz 63% w porównaniu z grupą stosującą BSC.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21.

Wskaźnik napadów HAE w zależności od lokalizacji obrzęku – badanie APeX-2, część 1

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	BER 150 mg		BSC		Względna zmiana BER vs BSC (95% CI) [%]	IS ^{\$}
			Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
Chorzy na HAE (populacja ITT)								
APeX-2 (Zuraw 2021)	Wskaźnik napadów HAE – napady w obrębie jamy brzusznej*	24	0,17 (b/d)	40	0,39 (b/d)	40	-56 (-81; 5)	n/o
	Wskaźnik napadów HAE – napady w obrębie narządów obwodowych**		0,51 (b/d)		1,23 (b/d)		-58 (-74; -33)	n/o
	Wskaźnik napadów HAE – napady w obrębie różnych obszarów ciała^		0,62 (b/d)		0,72 (b/d)		-15 (-47; 37)	n/o
	Wskaźnik napadów HAE – napady w obrębie krtani^^		0,06 (b/d)		0,17 (b/d)		-63 (-85; -10)	n/o

*obejmuje objawy w obrębie jamy brzusznej: nudności, wymioty, dyskomfort w jamie brzusznej, skurcze, biegunkę

**obejmuje objawy obwodowe: widoczny obrzęk twarzy/głowy, szyi (zewnątrzny), nóg, pośladków/genitaliów, oczu, ramion, stóp, brzucha (zewnątrzny), ust/języka/warg, dłoni, klatki piersiowej/pleców i stawów a także obrzęk wewnętrzny lub objawy wewnętrznego obrzęku dróg oddechowych, takie jak guzek w gardle/ucisk, zmiana głosu, trudności w połykaniu, trudności w oddychaniu, ból głowy, zmęczenie i rumień brzeżny

^obejmuje napad złożony z co najmniej jednego objawu w obrębie jamy brzusznej i co najmniej jednego objawu obwodowego. Biegunka, rumień brzeżny, ból głowy i/lub zmęczenie nie mogły być wybrane samodzielnie lub w połączeniu z innym objawem (objawami), bez innego objawu (objawów) obrzęku lub obrzęku wewnętrznego, który został uznany za napad potwierdzony przez badacza

^^obejmuje napady z widocznym obrzękiem jamy ustnej/języka/warg lub którymkolwiek z następujących objawów obrzęku wewnętrznego: guzek w gardle (ucisk), trudności w połykaniu, zmiana głosu lub trudności w oddychaniu. Wskaźniki napadów HAE o charakterze obrzęku obwodowego testowano w ramach analizy *ad hoc*

§autorzy badania nie podali p-wartości ani informacji o istotności statystycznej wyniku; w oparciu o przedział ufności można natomiast domniemywać o istotnej statystycznie różnicy na korzyść BER w przypadku napadów w obrębie narządów obwodowych i krtani oraz o braku istotnie statystycznej różnicy w przypadku dwóch pozostałych domen

5.1.1.4. Odpowiedź na leczenie (redukcja wskaźnika napadów HAE względem wartości początkowych) – analiza eksploracyjna

W ramach eksploracyjnych punktów końcowych w 1. części badania APeX-2 oceniano odsetek chorych, u których raportowano redukcję wskaźnika napadów HAE w okresie 24 tyg. względem wartości początkowych odpowiednio o $\geq 50\%$, $\geq 70\%$ oraz $\geq 90\%$.

W czasie 24 tyg. istotne statystycznie różnice między BER 150 mg a BSC na korzyść interwencji badanej raportowano dla redukcji wskaźnika napadów HAE o $\geq 50\%$ oraz o $\geq 70\%$ (w grupie BER 150 mg oraz BSC raportowano odpowiednio odsetki chorych 57,5% vs 25,0% oraz 50,0% vs 15,0%).

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 22.

Odsetek chorych z $\geq 50\%$, $\geq 70\%$ oraz $\geq 90\%$ redukcją wskaźnika napadów HAE względem wartości początkowych – badanie APeX-2, część 1

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BER 150 mg		BSC		OR*** (95% CI)	RD^ (95% CI)	IS
			n* (%)	N	n* (%)	N			
Chorzy na HAE									
APeX-2 (Zuraw 2021)	24	Redukcja wskaźnika napadów o ≥ 50%**	23 (57,5)	40	10 (25,0)	40	3,913 (1,507; 10,164)	0,32 (0,12; 0,53)	TAK p=0,0051
		Redukcja wskaźnika napadów o ≥ 70%**	20 (50,0)		6 (15,0)		5,630 (1,926; 16,458)	0,35 (0,16; 0,54)	TAK p=0,0016
		Redukcja wskaźnika napadów o ≥90%**	9 (22,5)		3 (7,5)		3,605 (0,886; 14,663)	0,15 (-0,003; 0,30)	NIE p=0,0733

*n obliczono na podstawie odsetków chorych podanych w publikacji Zuraw 2021, a następnie ponownie obliczono odsetki chorych na podstawie wyliczonego n

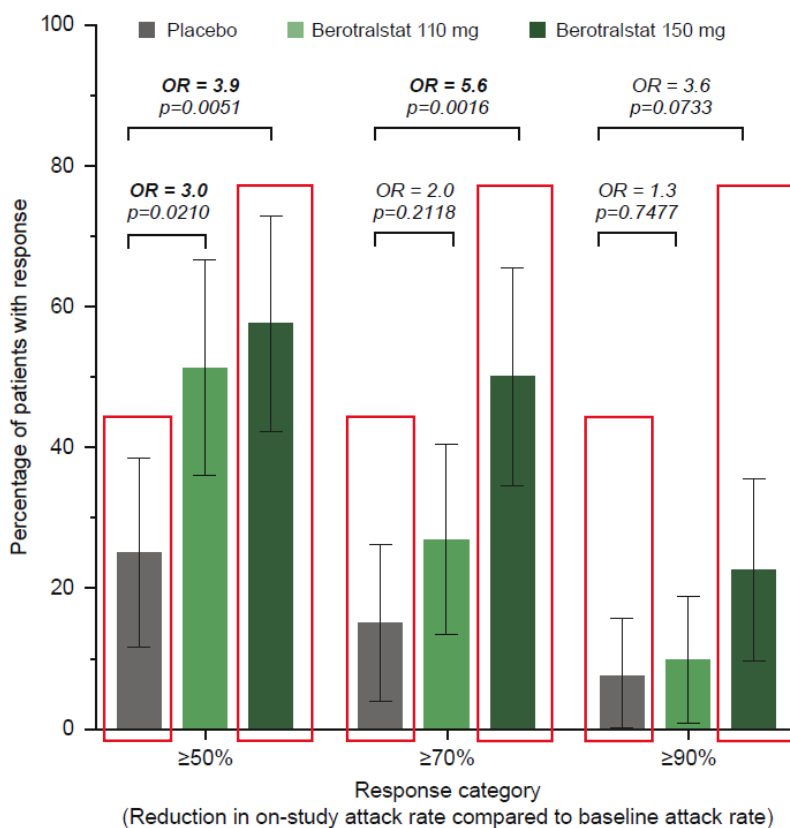
**obliczona na podstawie skorygowanej liczby napadów (ang. *adjusted subject-reported HAE attack*)

***wartość przedstawiona przez autorów publikacji

^autorzy nie podali wartości RD, wartość RD obliczono samodzielnie w celach poglądowych, ze względu na spełnienie wymagań określonych Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań, nie wnioskowano na tej podstawie o istotności wyniku, ponieważ zgodnie z zasadami ekstrakcji o istotności wyniku wnioskowano w oparciu o p wartość podaną przez autorów

Rysunek 8.

Odsetek chorych z $\geq 50\%$, $\geq 70\%$ oraz $\geq 90\%$ redukcją wskaźnika napadów HAE względem wartości początkowych – badanie APeX-2, część 1



Czerwoną ramką zaznaczono wyniki dla analizowanych w ramach niniejszej analizy grup: BER 150 mg oraz BSC

Redukcję wskaźnika napadów obliczono na podstawie skorygowanej liczby napadów (ang. *adjusted subject-reported HAE attack*)

Grupa oznaczona na wykresie jako placebo, zgodnie z przyjętymi w ramach niniejszej analizy zasadami ekstrakcji oznacza BSC

Źródło: APeX-2 (Zuraw 2021)

5.1.1.5. Wskaźnik napadów HAE wymagających leczenia ratunkowego – analiza eksploracyjna

W ramach eksploracyjnych punktów końcowych w 1. części badania APeX-2 oceniano wskaźnik napadów HAE wymagających leczenia ratunkowego w 24. tyg.²⁹

W okresie 24 tyg. badania raportowano istotną statystycznie przewagę BER nad BSC w zakresie redukcji wskaźnika napadów HAE (odpowiednio 1,04 vs 2,05).

Dodatkowo w publikacji *Zuraw 2021*, ocenie poddano również liczbę dni, w których stosowano leczenie ratunkowe w czasie badania (wskaźnik częstości stosowania leczenia ratunkowego). W okresie 24 tyg. raportowano istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść BER w zakresie omawianego punktu końcowego.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 23.

Wskaźnik napadów HAE wymagających leczenia ratunkowego – badanie APeX-2, część 1

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BER 150 mg		BSC		rR (95% CI)	IS
			Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
Chorzy na HAE								
APeX-2 (Zuraw 2021)	24	Wskaźnik napadów HAE wymagających leczenia ratunkowego	1,04 (b/d)	40	2,05 (b/d)	40	0,51 (0,35; 0,75)**	TAK p<0,001*

* nominalna wartość p przedstawiona przez autorów publikacji

**wartość przedstawiona przez autorów publikacji

²⁹ chorzy przez cały okres badania musieli mieć dostęp do ≥1 metody leczenia ratunkowego (tj. ikatybant, osoczo pochodne C1-INH, ekallantyd lub rekombinowany C1-INH), stosowanego do przerywania ostrych napadów HAE

Tabela 24.
Wskaźnik częstości stosowania leczenia ratunkowego – badanie APeX-2, część 1

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BER 150 mg		BSC		rR (95% CI)	IS
			Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
Chorzy na HAE								
APeX-2 (Zuraw 2021)	24	Wskaźnik częstości stosowania leczenia ratunkowego	1,29 (b/d)	40	2,79 (b/d)	40	0,46 (0,31; 0,70)**	TAK p<0,001*

*nominalna wartość p przedstawiona przez autorów publikacji

**wartość przedstawiona przez autorów publikacji

5.1.2. Wynik w kwestionariuszu AE-QoL

Średnia zmiana całkowitego wyniku w kwestionariuszu oceny jakości życia u chorych z obrzękiem naczynioruchowym (AE-QoL) w czasie 24. tyg. względem wartości początkowych stanowiła w badaniu APeX-2 (część 1) drugorzędowy punkt końcowy.

Im wyższy wynik w kwestionariuszu AE-QoL, tym gorsza jakość życia chorego. Im większa redukcja wyniku w kwestionariuszu AE-QoL względem wartości początkowych, tym większa poprawa jakości życia (mniejsze upośledzenie). Wartość MCID dla wyniku ogółem w kwestionariuszu AE-QoL określono jako zmianę o 6 punktów.

Średnia zmiana całkowitego wyniku w kwestionariuszu AE-QoL w 24. tyg. badania wyniosła -14,59 w grupie BER oraz -9,69 w grupie BSC. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie, a raportowana zmiana wyniku względem wartości początkowych była istotna klinicznie w obu grupach. Równocześnie należy podkreślić, że w grupie BER redukcja była liczbowo większa niż w ramieniu kontrolnym – o ok. 5 punktów, co istotne zmiana wyniku była również ponad 2-krotnie większa niż określona MCID.

Warto również zaznaczyć, że poprawę wyniku w kwestionariuszu AE-QoL u chorych leczonych BER raportowano także dla każdej z ocenianych domen. Największą poprawę w czasie leczenia BER zgłoszono dla domeny funkcjonowania (średnia zmiana wyniku względem wartości początkowych w grupie BER wyniosła -19,5 punktów).

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25.
Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu AE-QoL względem wartości początkowych – badanie APeX-2, część 1

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS [tyg.]	BER 150 mg		BSC		LSMD (95% CI)	IS
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Chorzy na HAE (populacja ITT)									
APeX-2 (Zuraw 2021)	Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu AE-QoL względem wartości początkowych	Ogółem	24	-14,59 (2,59)	40	-9,69 (2,64)	40	-4,90 (-12,23; 2,43)	NIE p=0,188*
APeX-2 (ChPL Orladeyo®)		Domena zmęczenia/ nastroju		-11,3 (3,2)		-9,2 (3,3)		-2,16 (-11,35; 7,03)	n/o**
		Domena lęku/ wstydu		-15,4 (3,2)		-10,5 (3,3)		-4,96 (-14,05; 4,13)	n/o**
		Domena funkcjonowania		-19,5 (3,4)		-10,4 (3,4)		-9,10 (-18,58; 0,38)	n/o**
		Domena odżywiania		-8,8 (3,0)		-6,1 (3,1)		-2,68 (-11,27; 5,92)	n/o**

*wartość p przedstawiona przez autorów publikacji

**w ChPL Orladeyo® nie podano p-wartości ani informacji o istotności statystycznej wyniku; w oparciu o przedział ufności można natomiast domniemywać o braku istotnej statystycznie różnicy w każdej z domen

5.1.3. Liczba dni z objawami obrzęku naczynioruchowego

Średnia liczba dni z objawami obrzęku naczynioruchowego w czasie 24. tyg. oraz średni stosunek liczby dni z objawami obrzęku naczynioruchowego do liczby dni, w których chorzy otrzymywali leczenie stanowiły w badaniu APeX-2 drugorzędowe punkty końcowe.

W związku z brakiem istotnych statystycznie różnic między grupami dla pierwszego drugorzędowego punktu końcowego (wynik w kwestionariuszu AE-QoL), testowanie hierarchiczne dla kolejnych drugorzędowych punktów końcowych nie zostało przeprowadzone. Autorzy badania, dla kolejnych drugorzędowych punktów końcowych w celu zachowania spójności i przejrzystości wyników przedstawili jednak nominalne wartości p dla różnic między badanymi grupami.

Średnia liczba dni z objawami obrzęku naczynioruchowego w czasie 24 tyg. badania wyniosła 19,4 dni w grupie BER oraz 29,2 w grupie BSC. Należy podkreślić, że w grupie leczonej BER objawy trwały średnio ok. 10 dni krócej niż w grupie kontrolnej.

W czasie 24. tyg. badania, średni stosunek liczby dni z objawami obrzęku naczynioruchowego do liczby dni, w których chorzy otrzymywali leczenie w grupie BER był istotnie statystycznie niższy w porównaniu z BSC – odpowiednio 0,119 w grupie BER vs 0,197 w grupie BSC.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 26.

Średnia liczba dni z objawami obrzęku naczynioruchowego – badanie APeX-2, część 1

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	BER 150 mg		BSC		MD* (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Chorzy na HAE (populacja ITT)								
APeX-2 (Zuraw 2021, EMA EPAR 2021)	Średnia liczba dni z objawami obrzęku naczynioruchowego	24	19,4 (21,50)	40	29,2 (24,29)	40	b/d	b/d

*autorzy nie podali informacji o różnicy między ramionami ani o istotności tej różnicy; obliczona samodzielnie (w celach poglądowych) różnica średnich wynosi -9,8

Tabela 27.

Średni stosunek liczby dni z objawami obrzęku naczynioruchowego do liczby dni, w których chorzy otrzymywali leczenie – badanie APeX-2, część 1

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	BER 150 mg		BSC		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Chorzy na HAE (populacja ITT)								
APeX-2 (Zuraw 2021)	Średni stosunek liczby dni z objawami obrzęku naczynioruchowego do liczby dni, w których chorzy otrzymywali leczenie	24	0,119 (0,019)	40	0,197 (0,020)	40	-0,078 (-0,133; -0,023)**	TAK p=0,006*

*nominalna wartość p przedstawiona przez autorów publikacji

**wartość przedstawiona przez autorów publikacji

5.1.4. Wynik w kwestionariuszu TSQM

W badaniu APeX-2 ocenie poddano również wynik w kwestionariuszu TSQM. Im wyższy wynik w kwestionariuszu TSQM, tym większa skuteczność leczenia.

Poprawa jakości życia oceniana w kwestionariuszu TSQM w 24. tyg. badania była istotnie statystycznie wyższa w grupie BER w porównaniu z BSC zarówno w domenie ogólnego zadowolenia jak i skuteczności leczenia.

Wyniki w domenie zdarzeń niepożądanych oraz oceniającej komfort chorego nie różniły się między badanymi grupami, jednak warto zaznaczyć, że poprawę (wzrost) wyniku w 24. tyg. w porównaniu z wartościami początkowymi raportowano dla domeny oceniającej komfort chorego.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28.

Wynik w kwestionariuszu TSQM – badanie APeX-2, część 1

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	BER 150 mg		BSC		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Chorzy na HAE (populacja ITT)								
APeX-2 (Zuraw 2021)	Jakość życia w kwestionariuszu TSQM (domena ogólnego zadowolenia)	24	b/d	40	b/d	40	18,9 (4,7; 33,1)**	TAK p=0,010*
	Jakość życia w kwestionariuszu TSQM (domena skuteczności leczenia)		b/d	40	b/d	40	18,7 (4,0; 33,4)**	TAK p=0,013*

*nominalna wartość p przedstawiona przez autorów publikacji

**wartość przedstawiona przez autorów publikacji

5.2. Ocena skuteczności BER w czasie 48 tyg. (2. część badania APeX-2)

Ocenę skuteczność BER w czasie 48. tyg. oceniono na podstawie 2. części badania APeX-2 względem następujących drugorzędowych punktów końcowych:

- wskaźnik napadów HAE;
- wynik w kwestionariuszu AE-QoL;
- wynik w kwestionariuszu TSQM.

W niniejszej analizie, w ramach 2. części badania APeX-2, analizowano wyniki wyłącznie dla grup chorych, którzy:

- kontynuowali leczenie BER w dawce 150 mg (grupa BER 150 mg → BER 150 mg) lub, którzy
- zmienili leczenie z BSC na BER w dawce 150 mg (grupa BSC → BER 150 mg).

W części 2. badania APeX-2 analizy skuteczności, przeprowadzono wyłącznie w oparciu o statystykę opisową. W związku z tym, w ramach niniejszej analizy, dla części 2 badania odstąpiono od wnioskowania o istotności statystycznej.

Wyniki skuteczności z 2. części badania APeX-2 przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.2.1. Wskaźnik napadów HAE

Do 48. tyg. badania, średnie wskaźniki napadów HAE, ulegały dalszej redukcji w grupie chorych kontynuujących leczenie BER w dawce 150 mg. Średni wskaźnik napadów w grupie BER 150 mg → BER 150 mg, zmniejszył się z 3,06 napadów na początku badania do 1,06 napadów w 48. tyg. Warto zauważyć, że raportowana redukcja wskaźnika napadów w części 2. badania była zbliżona do wyniku odnotowanego w części 1. badania APeX-2 w grupie chorych pierwotnie randomizowanych do BER w dawce 150 mg.

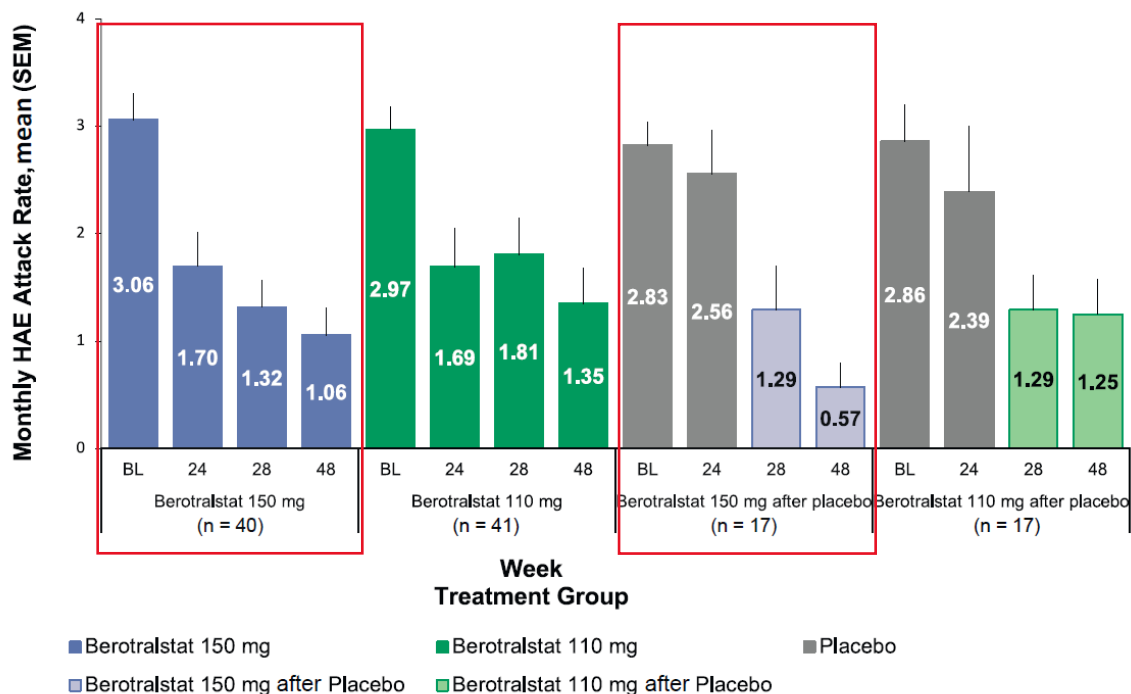
Wskaźnik napadów HAE w części 2. badania, uległ redukcji, również w grupie chorych, która w 24. tyg. zmieniła leczenie z BSC na BER w dawce 150 mg. Średni wskaźnik napadów HAE zmniejszył się z 2,83 na początku badania do 0,57 w 48 tyg. (24 tyg. po rozpoczęciu leczenia BER w dawce 150 mg).

Redukcja średniego wskaźnika napadów HAE w porównaniu z wartościami początkowymi w grupie leczonej BSC → BER w 48. tyg. była podobna do raportowanej w 24 tyg. w grupie BER → BER w części 1 badania.

Szczegółowe informacje przedstawiono na wykresie poniżej.

Rysunek 9.

Średni wskaźnik napadów HAE – badanie APeX-2, część 1 i 2



Czerwoną ramką zaznaczono wyniki dla analizowanych w ramach niniejszej analizy grup: BER 150 mg → BER 150 mg oraz BSC → BER 150 mg

Grupa oznaczona na wykresie jako placebo, zgodnie z przyjętymi w ramach niniejszej analizy zasadami ekstrakcji oznacza BSC

Źródło: APeX-2 (Wedner 2021)

5.2.2. Wynik w kwestionariuszu AE-QoL

W grupie chorych kontynuujących leczenie BER w dawce 150 mg w części 2 badania, raportowano dalszą poprawę całkowitego wyniku w kwestionariuszu AE-QoL w 48. tyg. (średni wynik kwestionariuszu AE-QoL wynoszący 27,1 po 48 tygodniach).

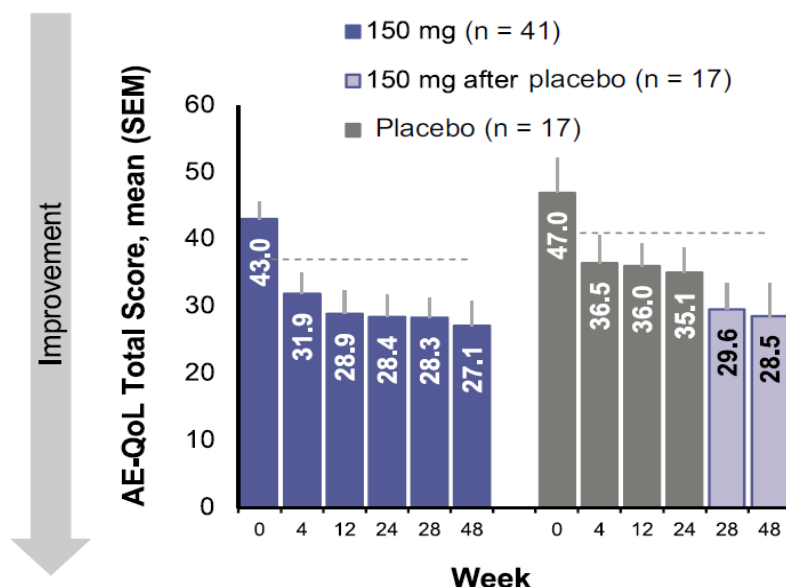
Poprawę w zakresie omawianego PK w 48 tyg., raportowano również w grupie chorych, która rozpoczęła leczenie w 24. tyg. badania (grupa BSC → BER 150 mg) odpowiednio 47,0 na początku badania vs 28,5 w 48. tyg., tj. po 24 tygodniach leczenia BER).

Warto również zaznaczyć, że aż 67% chorych leczonych BER w dawce 150 mg, osiągnęło istotną klinicznie poprawę dla omawianego PK w 48 tyg.

Szczegółowe informacje przedstawiono na wykresie poniżej.

Rysunek 10.

Wynik w kwestionariuszu AE-QoL – badanie APeX-2, część 1 i 2



Grupa oznaczona na wykresie jako placebo, zgodnie z przyjętymi w ramach niniejszej analizy zasadami ekstrakcji oznacza BSC

Źródło: APeX-2 (Wedner 2021)

5.2.3. Wynik w kwestionariuszu TSQM

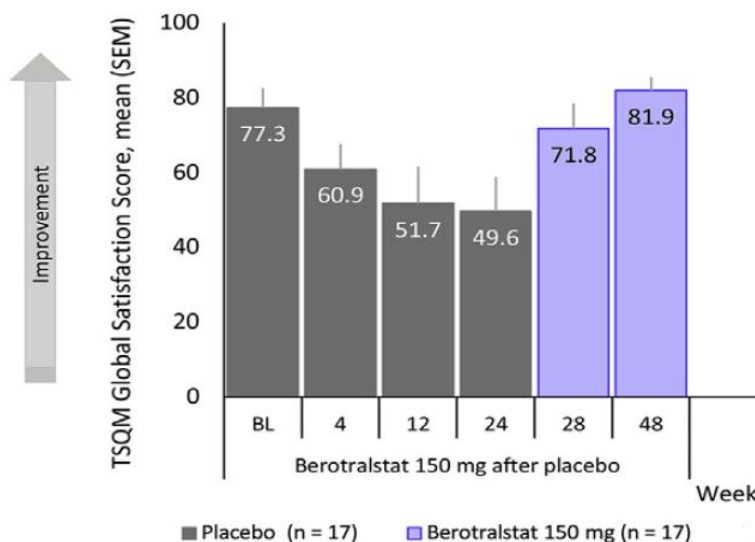
Jakość życia chorych w 2. części badania APeX-2 została również oceniona za pomocą kwestionariusza TSQM.

Do 24. tyg. badania, w grupie BSC, jakość życia ulegała pogorszeniu. W 48. tyg. badania, w grupie chorych, którzy zmienili leczenie z BSC na BER w dawce 150 mg, raportowano poprawę w domenie dotyczącej ogólnego zadowolenia chorych w porównaniu z wartościami początkowymi, co świadczy o skuteczności analizowanej interwencji w zakresie omawianego PK (średni wynik 77,3 w tyg. 0. vs 81,9 w tyg. 48.).

Szczegółowe informacje przedstawiono na wykresie poniżej.

Rysunek 11.

Wynik w kwestionariuszu TSQM – badanie APeX-2, część 1 i 2



Grupa oznaczona na wykresie jako placebo, zgodnie z przyjętymi w ramach niniejszej analizy zasadami ekstrakcji oznacza BSC

Źródło: APeX-2 (Wedner 2021)

5.3. Długoterminowa ocena skuteczności BER (3. część badania APeX-2)

Długoterminową skuteczność BER oceniono na podstawie 3. części badania APeX-2 względem następujących drugorzędowych punktów końcowych:

- wskaźnik napadów HAE;
- liczba dni wolnych od napadów HAE;
- wynik w kwestionariuszu AE-QoL;
- wynik w kwestionariuszu TSQM.

W niniejszej analizie, w ramach 3. części badania APeX-2, analizowano wyniki dla grup chorych, którzy:

- kontynuowali leczenie BER w dawce 150 mg – grupa BER 150 mg → BER 150 mg oraz
- grupy BSC → BER 150 mg.

W części 3. badania APeX-2 analizy skuteczności, przeprowadzono wyłącznie w oparciu o statystykę opisową. W związku z tym, w ramach niniejszej analizy, dla części 3 badania odstąpiono od wnioskowania o istotności statystycznej.

Maksymalny okres obserwacji w 3. części badania *APeX-2*, określony protokołem badania wynosił 240 tyg., przy czym, chory z najdłuższym okresem, uczestniczył w badaniu do 188. tyg.

Wyniki skuteczności z 3. części badania *APeX-2* przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.3.1. Wskaźnik napadów HAE

Wskaźnik napadów HAE potwierdzonych przez badacza stanowił w badaniu *APeX-2* (część 3) drugorzędowy punkt końcowy.

Do 96. tyg. badania *APeX-2*, średni wskaźnik napadów HAE utrzymywał się na względnie niezmiennym poziomie zarówno w grupie BER 150 mg → BER 150 mg jak i BSC → BER 150 mg. Średnia zmiana wskaźnika napadów względem wartości początkowych wyniosła w grupie BER 150 mg → BER 150 mg i BSC → BER 150 odpowiednio -2,46 oraz -2,25.

Warto również zaznaczyć, że wśród chorych, którzy ukończyli 96 tyg. leczenia BER, w grupie BER 150 mg → BER 150 mg, średnia procentowa redukcja wskaźnika napadów względem wartości początkowych w 24. mies. wyniosła 90,8%.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli i na wykresach poniżej.

Tabela 29.

Średnia zmiana wskaźnika napadów HAE względem wartości początkowych – badanie *APeX-2*, część 3*

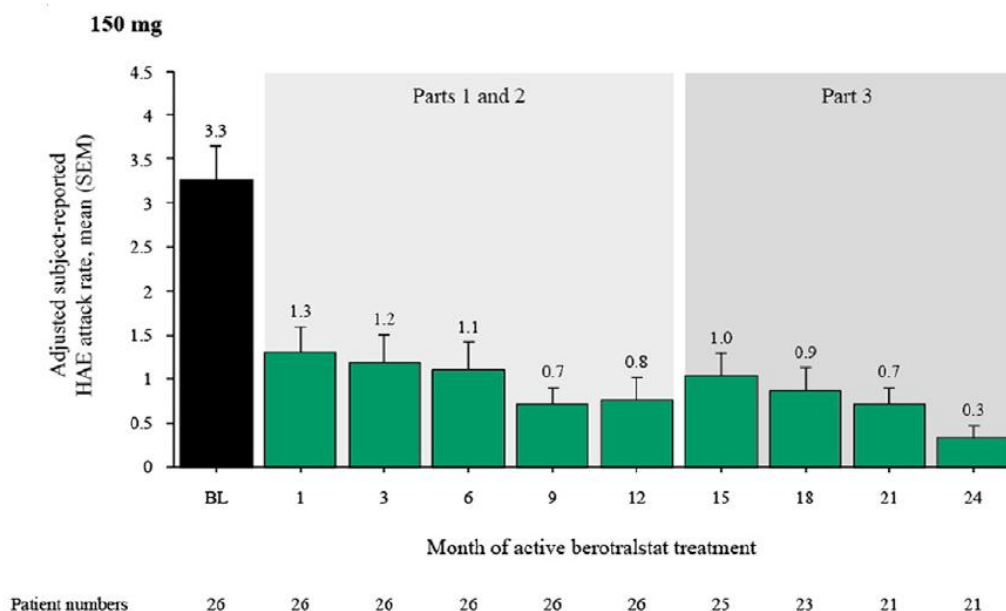
Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	BER 150 mg→ BER 150 mg		BSC→ BER 150 mg	
			średnia (SEM)	N	średnia (SEM)	N
Chorzy na HAE						
APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)	Średnia zmiana wskaźnika napadów względem wartości początkowych**	96	-2,46 (0,35)	21	-2,25 (0,37)	12

*w populacji wszystkich chorych, którzy przystąpili do 3. części badania *APeX-2*

**obliczona na podstawie skorygowanej liczby napadów (ang. *adjusted subject-reported HAE attack*)

Rysunek 12.

Wskaźnik napadów HAE* w grupie BER 150 mg → BER 150 mg – badanie APeX-2**, część 1, 2, 3



*obliczony na podstawie skorygowanej liczby napadów (ang. *adjusted subject-reported HAE attack*)

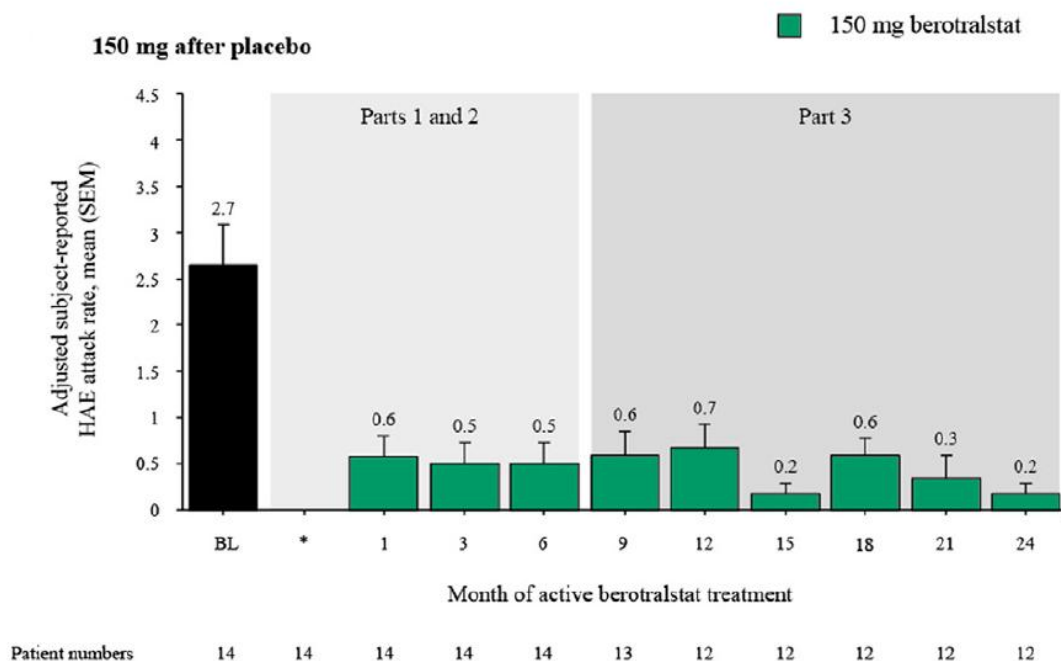
**w populacji wszystkich chorych, którzy przystąpili do 3. części badania APeX-2

Kolorem czarnym oznaczono wartości początkowe, natomiast kolorem zielonym chorych przyjmujących leczenie BER w dawce 150 mg

Źródło: APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)

Rysunek 13.

Wskaźnik napadów HAE* w grupie BSC → BER 150 mg – badanie APeX-2*, część 1, 2, 3



*obliczony na podstawie skorygowanej liczby napadów (ang. *adjusted subject-reported HAE attack*)

**w populacji wszystkich chorych, którzy przystąpili do 3. części badania APeX-2

Kolorem czarnym oznaczono wartości początkowe, natomiast kolorem zielonym chorych przyjmujących leczenie BER w dawce 150 mg

Źródło: APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)

5.3.2. Liczba dni wolnych od napadów HAE

W 3. części badania APeX-2 dokonano również oceny średniej liczby dni wolnych od napadów HAE.

Średnia liczba dni wolnych od napadów HAE w okresie obserwacji 48-240 tyg. była podobna w obydwu grupach – odpowiednio 536 dni w grupie BER 150 mg → BER 150 mg oraz ok. 569 dni w grupie BSC → BER 150 mg. Warto zaznaczyć, że w obydwu badanych grupach, dni wolne od napadów HAE w całkowitym okresie leczenia chorych, stanowiły ponad 93% dni (93,1% w grupie BER 150 mg → BER 150 mg oraz 96,1% w grupie BSC → BER 150 mg).

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30.
Średnia liczba dni wolnych od napadów HAE – badanie APeX-2, część 3

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	BER 150 mg→ BER 150 mg		BSC→ BER 150 mg	
			Średnia (SEM)	N	Średnia (SEM)	N
Chorzy na HAE						
APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)	Średnia liczba dni wolnych od napadów HAE	48-240*	536,0 (50,3)	26	569,3 (63,2)	14
	Średnia liczba dni wolnych od napadów HAE w stosunku do całkowitej liczby dni, w których przyjmowano BER [%]		93,1 (1,92)		96,1 (1,40)	

*obejmuje wyłącznie okres obserwacji 3. części badania APeX-2

5.3.3. Wynik w kwestionariuszu AE-QoL

Wynik w kwestionariuszu AE-QoL stanowił w 3. części badania APeX-2 drugorzędowy punkt końcowy.

W 96. tyg. leczenia istotną statystycznie poprawę wyniku w grupie BER 150 mg → BER 150 mg względem wartości początkowych raportowano dla wszystkich domen kwestionariusza AE-QoL.

W grupie BSC → BER 150 mg poprawę wyniku względem BSC raportowano dla wszystkich domen kwestionariusza AE-QoL.

Warto również zaznaczyć, że w 96. tyg. leczenia, zarówno w grupie BER 150 mg → BER 150 mg jak i BSC → BER 150 mg raportowano istotną klinicznie poprawę całkowitego wyniku w kwestionariuszu AE-QoL odpowiednio względem wartości początkowych oraz względem BSC.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli oraz na rysunkach poniżej.

Tabela 31.

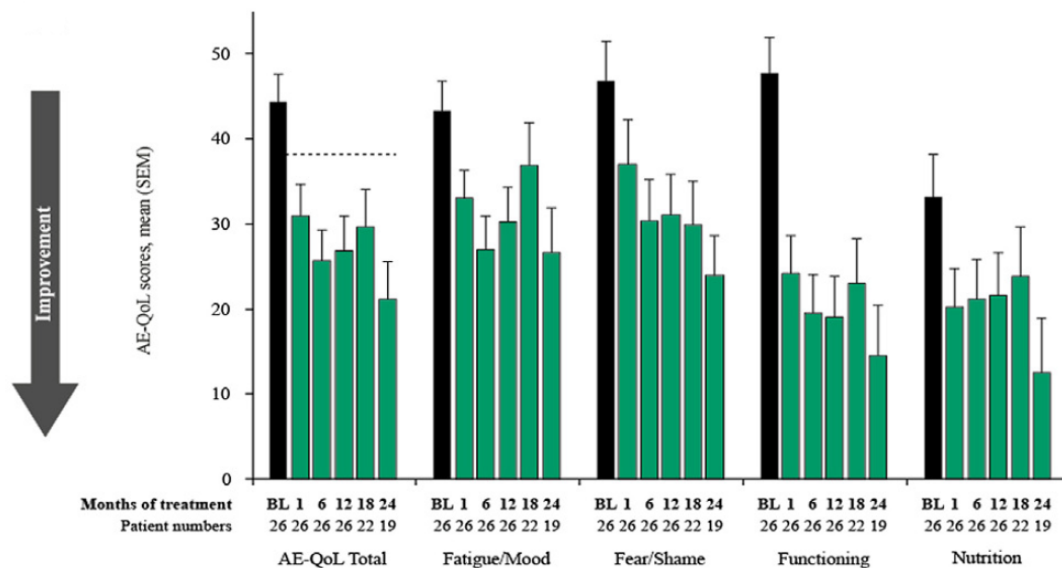
Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu AE-QoL względem wartości początkowych – badanie APeX-2, część 3

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS [tyg.]	BER 150 mg→ BER 150 mg		
				średnia (SEM)	N	IS
Chorzy na HAE						
APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)	Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu AE- QoL względem wartości początkowych	Ogółem	96	-22,97 (3,57)	19	TAK; p<0,0001*
		Domena zmęczenia/nastroju		-18,68 (4,98)		TAK; p=0,0019*
		Domena lęku/wstydu		-21,05 (4,37)		TAK; p=0,0005*
		Domena funkcjonowania		-33,44 (6,08)		TAK; p=0,0001*
		Domena odżywiania		-19,08 (4,62)		TAK; p=0,0010*

* nominalna wartość p przedstawiona przez autorów publikacji

Rysunek 14.

Wynik w kwestionariuszu AE-QoL w grupie BER 150 mg → BER 150 mg – badanie APeX-2*, część 1, 2, 3



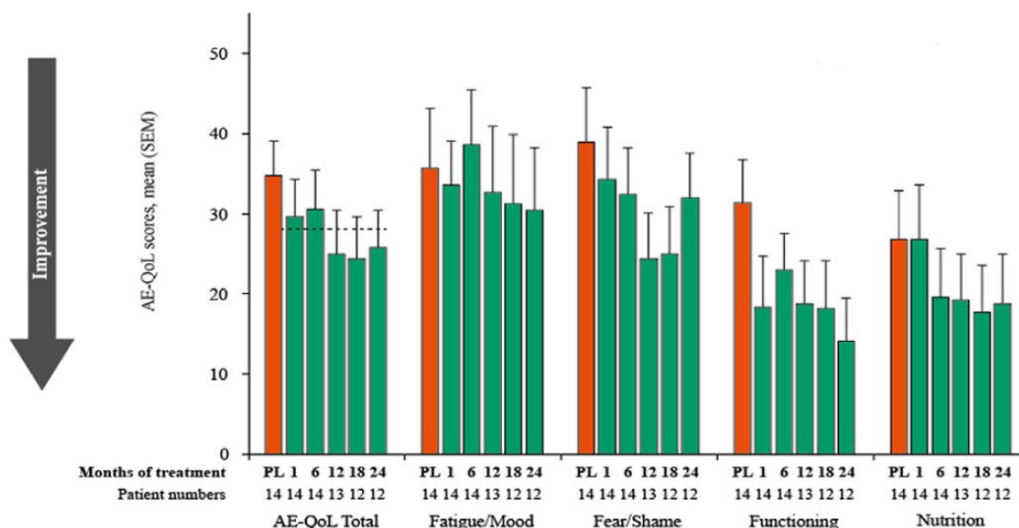
*w populacji wszystkich chorych, którzy przystąpili do 3. części badania APeX-2

Kolorem czarnym oznaczono wartości początkowe, natomiast kolorem zielonym chorych przyjmujących leczenie BER w dawce 150 mg

Źródło: APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)

Rysunek 15.

Wynik w kwestionariuszu AE-QoL w grupie BSC → BER 150 mg – badanie APeX-2*, część 1, 2, 3



*w populacji wszystkich chorych, którzy przystąpili do 3. części badania APeX-2

Kolorem pomarańczowym oznaczono chorych w grupie BSC, natomiast kolorem zielonym chorych przyjmujących leczenie BER w dawce 150 mg

Źródło: APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)

5.3.4. Wynik w kwestionariuszu TSQM

Wynik w kwestionariuszu TSQM stanowił w 3. części badania APeX-2 drugorzędowy punkt końcowy.

W czasie 96 tyg. leczenia, poprawę wyniku w kwestionariuszu TSQM raportowano dla wszystkich ocenianych domen w obydwu badanych grupach.

W grupie BER 150 mg → BER 150 mg największą poprawę raportowano dla domeny oceniającej komfort chorego – po 96. tyg. raportowano istotną statystycznie poprawę wyniku (wzrost o 34,6 punktu) względem wartości początkowych. Warto również zaznaczyć, że do 96. tyg. badania raportowano także utrzymującą się poprawę dla domeny zdarzeń niepożądanych, co świadczy o długoterminowym bezpieczeństwie BER.

W grupie BSC → BER 150 mg największą poprawę raportowano dla domeny ogólnego zadowolenia. Dla domeny oceniającej komfort chorego, średnia zmiana wyniku względem BSC wyniosła 17,3 punktów.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabelach i na rysunkach poniżej.

Tabela 32.

Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu TSQM względem wartości początkowych – badanie APeX-2, część 3

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS [tyg.]	BER 150 mg→ BER 150 mg		
				Średnia (SEM)	N	IS
Chorzy na HAE						
APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)	Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu TSQM względem wartości początkowych	Domena oceniająca komfort chorego	96	34,6 (5,98)	18	TAK; p<0,0001*

*wartość p przedstawiona przez autorów publikacji

Tabela 33.

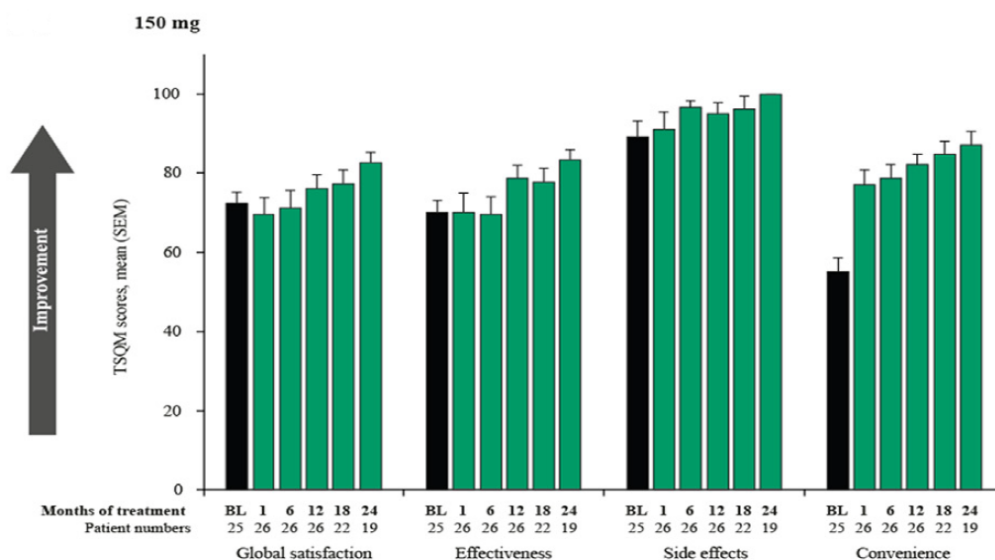
Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu TSQM względem BSC – badanie APeX-2, część 3

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS [tyg.]	BSC→ BER 150 mg		
				Średnia (SEM)	N	IS
Chorzy na HAE						
APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)	Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu TSQM względem BSC	Domena oceniająca komfort chorego	96	17,3 (8,18)	12	TAK; p=0,0518*

*wartość p przedstawiona przez autorów publikacji

Rysunek 16.

Wynik w kwestionariuszu TSQM w grupie BER 150 mg → BER 150 mg – badanie APeX-2*, część 1, 2, 3



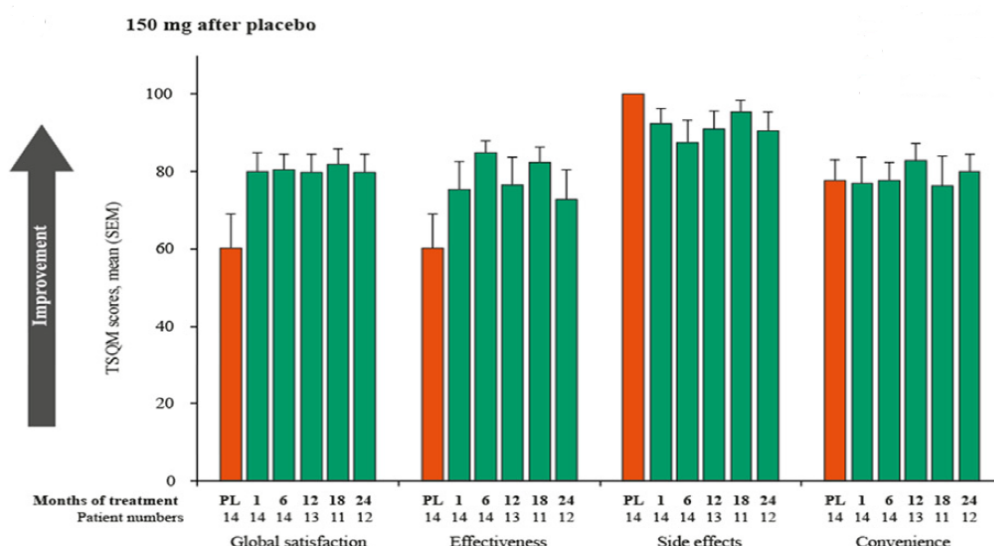
*w populacji wszystkich chorych, którzy przystąpili do 3. części badania APeX-2

Kolorem czarnym oznaczono wartości początkowe, natomiast kolorem zielonym chorych przyjmujących leczenie BER w dawce 150 mg

Źródło: APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)

Rysunek 17.

Wynik w kwestionariuszu TSQM w grupie BSC → BER 150 mg – badanie APeX-2*, część 1, 2, 3



*w populacji wszystkich chorych, którzy przystąpili do 3. części badania APeX-2

Kolorem czarnym oznaczono wartości początkowe, natomiast kolorem zielonym chorych przyjmujących leczenie BER w dawce 150 mg

Źródło: APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)

6. Ocena skuteczności BER na podstawie badania *APeX-S*

Skuteczność berotralstatu w populacji chorych z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym została oceniona na podstawie otwartego badania *APeX-S* (publikacja *Farkas 2025* i *Farkas 2021*).

W badaniu *APeX-S* przedstawiono skuteczność BER stosowanego w dawce 110 mg/dzień lub 150 mg/dzień. Warto jednak zaznaczyć, że dawka 110 mg jest niezgodna z zarejestrowaną [ChPL Orladeyo®], dlatego w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki wyłącznie dla dawki BER 150 mg.

Analizę skuteczności w publikacji *Farkas 2025* zaprezentowano dla 96 tyg. okresu obserwacji.

Skuteczność BER w badaniu *APeX-S* oceniono względem następujących punktów końcowych:

- wskaźnik napadów HAE w czasie 96 tyg.;
- wynik kwestionariusza AE-QoL w czasie 96 tyg.;
- liczba dni wolnych od objawów HAE w czasie 96 tyg.

Wyniki skuteczności z badania *APeX-S* przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.1. Wskaźnik napadów HAE

Wśród chorych otrzymujących BER w dawce 150 mg do 96. tygodnia (24. miesiący) obserwacji, średni wskaźnik napadów/miesiąc wynosił w pierwszych 6 miesiącach 1,08 napadów/miesiąc. W drugim półroczu leczenia wskaźnik uległ redukcji do 0,69 napadów/miesiąc, a w kolejnym roku leczenia uległ dalszej redukcji do 0,59 napadów/miesiąc.

W ramach niniejszej analizy, na podstawie publikacji *Farkas 2021* zawierającej dane dla okresu pośredniego, przedstawiono również wyniki dla wskaźnika napadów u nastoletnich chorych w wieku od 12. do 17. lat. Średni wskaźnik (SD) napadów HAE do 48 tyg. w analizowanej podgrupie wyniósł 0,77 (0,96) napadów/miesiąc.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 34.
Wskaźnik napadów HAE raportowany przez chorych w czasie badania APeX-S

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	BER 150 mg	
			Średnia (SEM)	N
Chorzy na HAE (populacja ITT)				
APeX-S (Farkas 2025)	Dopasowany wskażnik napadów HAE/mies.	0-24.	1,08 (0,09)^	287
		25.-48.	0,69 (0,07)^^	214
		49.-96.	0,59 (0,07)^^^	158
Chorzy na HAE w wieku od 12 do 17 lat				
APeX-S (Farkas 2021)	Wskażnik napadów HAE/mies.	0.-48.	0,77 (0,96)*	5

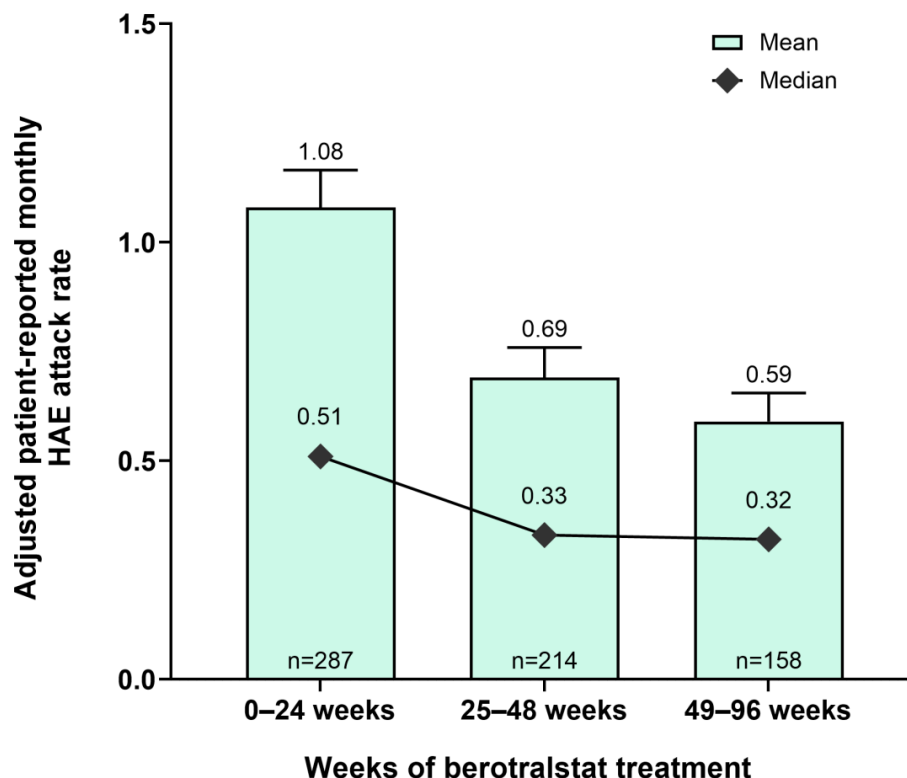
[^]mediana wyniosła 0,51

^{^^}mediana wyniosła 0,33

^{^^^}mediana wyniosła 0,32

^{*}średnia (SD)

Rysunek 18.
Średni wskaźnik napadów HAE w czasie 96 tyg. badania APeX-S



Źródło: APeX-S (Farkas 2025)

6.2. Wynik w kwestionariuszach AE-QoL i TSQM

Im większa redukcja wyniku w kwestionariuszu AE-QoL względem wartości początkowych, tym skuteczniejsze leczenie.

Istotną klinicznie zmianę w wyniku AE-QoL (tj. ≥ 6 punktów) względem wartości początkowych zaobserwowano już po pierwszych 4 tygodniach leczenia BER w dawce 150 mg. Średnia redukcja wyniku wyniosła w tym czasie -10,3 (SEM: 1,08) pkt. Redukcja wyniku względem wartości początkowych po 96 tyg. leczenia wyniosła -17,4 (SEM: 2,29) pkt.

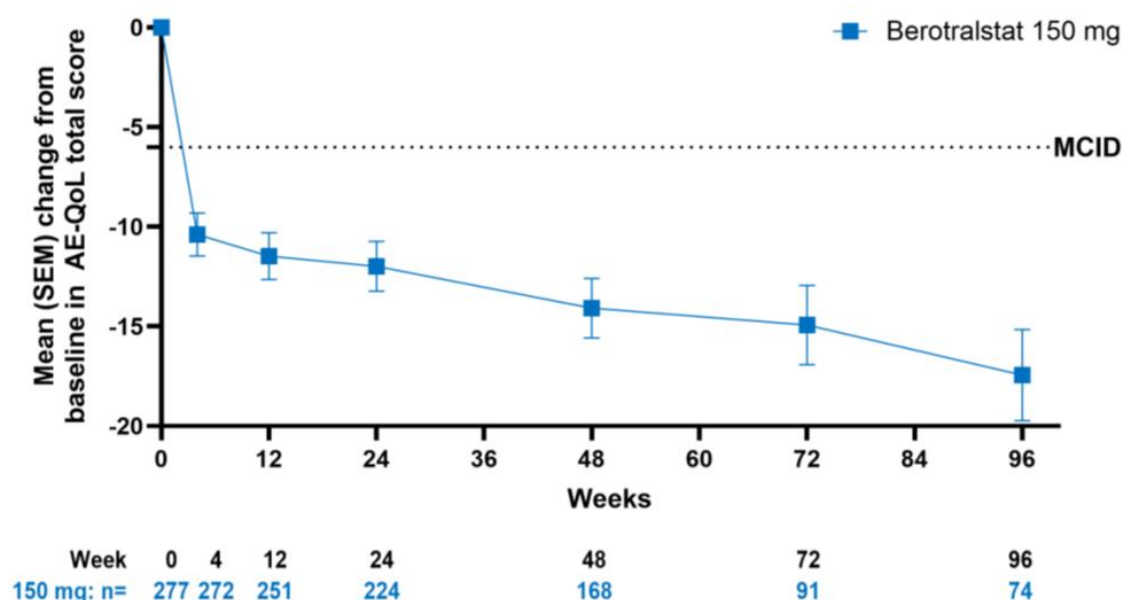
Dodatkowo, wyniki wszystkich poszczególnych domen kwestionariusza AE-QoL uległy znaczącej redukcji o co najmniej 11 punktów względem wartości początkowych w czasie 96 tyg. leczenia względem wartości początkowych.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 35.
Wynik w kwestionariuszu AE-QoL w badaniu APeX-S

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	BER 150 mg	
			Średnia (SEM)	N
Zmiana wyniku w kwestionariuszu AE-QoL względem wartości początkowych				
APeX-S (Farkas 2025)	Wynik ogółem	4	-10,3 (1,08)	272
		48	-14,1 (1,49)	168
		96	-17,4 (2,29)	74
Wynik w kwestionariuszu AE-QoL				
APeX-S (Farkas 2025)	Domena funkcjonowania	Wynik początkowy	29,1 (1,57)	74
		96	18,8 (2,34)	
	Domena zmęczenia/ nastroju	Wynik początkowy	32,8 (1,53)	
		96	21,8 (2,25)	
	Domena lęku/ wstydu	Wynik początkowy	41,7 (1,57)	
		96	26,3 (2,55)	
	Domena odżywienia	Wynik początkowy	27,1 (1,61)	
		96	14,4 (2,25)	

Rysunek 19.
Średnia zmiana wyników w kwestionariuszu AE-QoL od wartości wyjściowej w czasie 96 tyg. badania APeX-S



Źródło: APeX-S (Farkas 2025)

6.3. Liczba dni wolnych od objawów HAE

Odsetek dni wolnych od objawów HAE w grupie BER 150 mg wynosił 93,7% w czasie 96 tyg. Dodatkowo podano informację, iż średnia liczba dni między napadami wynosiła 113,9 (SEM: 9,81) w grupie BER 150 mg.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36.
Liczba dni wolnych od objawów HAE do 96. tyg. badania APeX-S

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	BER 150 mg	
			%	N
Populacja ITT				
APeX-S (Farkas 2025)	Liczba dni wolnych od objawów HAE	0.-96.	93,7	287

7. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badania *APeX-2*

7.1. Ocena bezpieczeństwa BER względem BSC (1. część badania *APeX-2*)

7.1.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W czasie 24 tyg. badania *APeX-2* wystąpienie ≥ 1 TEAE raportowano u podobnego odsetka chorych w obydwu grupach – odpowiednio 85% w grupie BER oraz ok. 77% w grupie BSC. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Wystąpienie TEAE stopnia 3. lub 4. raportowano jedynie u 1 chorego w grupie BER oraz u 4 chorych w grupie BSC. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

W ramach analizy *ad-hoc* przeprowadzono również ocenę częstości występowania TEAE związanych z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi w obrębie jamy brzusznej. W czasie 24 tyg. badania nie raportowano istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami dla TEAE związanych z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi w obrębie jamy brzusznej (raportowano je odpowiednio u 50,0% chorych w grupie BER oraz 35,9% chorych w grupie BSC). Wszystkie TEAE związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi w obrębie jamy brzusznej miały stopień nasilenia 1. lub 2.

W czasie 24 tyg. badania nie raportowano wystąpienia żadnego TESAE w grupie BER, natomiast w grupie BSC wystąpienie TESAE odnotowano u 3 chorych. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Wszystkie TESAE w grupie BSC zostały uznane przez badacza jako niezwiązane z przyjmowanym leczeniem.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia raportowano u 1 chorego zarówno w grupie BER jak i BSC w czasie 24 tyg. badania. Wszystkie TEAE prowadzące do przerwania leczenia uznano za potencjalnie lub prawdopodobnie związane z badanym lekiem.

W czasie 24 tyg. badania raportowano wystąpienie wysypki zidentyfikowanej przez badacza, które zaklasyfikowano jako zdarzenia specjalnego zainteresowania (AESI). Zdarzenie to zostało zgłoszone wyłącznie u 1 chorego w grupie BER i uznano je jako niezwiązane z badanym lekiem. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 37.
Profil bezpieczeństwa ogółem – badanie APeX-2, część 1

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BER 150 mg		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
TEAE									
APeX-2 (Zuraw 2021, Wedner 2021)	24	Ogółem	34 (85,0)	40	30 (76,9)	39	1,70 (0,54; 5,34)	0,08 (-0,09; 0,25)	NIE
		Stopień nasilenia* 3. lub 4.**	1 (2,5)		4 (10,3)***		0,22 (0,02; 2,10)	-0,08 (-0,18; 0,03)	NIE
TEAE związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi w obrębie jamy brzusznej									
APeX-2 (Zuraw 2021)	24	Ogółem	20 (50,0)	40	14 (35,9)	39	1,79 (0,73; 4,40)	0,14 (-0,08; 0,36)	NIE
		Związane z badanym lekiem^^^	14 (35,0)		11 (28,2)		1,37 (0,53; 3,56)	0,07 (-0,14; 0,27)	NIE
		Wymagające zastosowania dodatkowego leczenia	4 (10,0)		3 (7,7)		1,33 (0,28; 6,39)	0,02 (-0,10; 0,15)	NIE
		TESAE związane z badanym lekiem	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE
		Stopień nasilenia 3. lub 4.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE
		Prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE
TESAE									
APeX-2 (Zuraw 2021)	24	Ogółem	0 (0,0)	40	3 (7,7)^	39	0,13 (0,01; 1,24)	-0,08 (-0,17; 0,02)	NIE
		Związane z badanym lekiem – ogółem	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE
TEAE prowadzące do przerwania leczenia									
APeX-2 (Zuraw 2021)	24	Ogółem^^	1 (2,5)	40	1 (2,6)	39	0,97 (0,06; 16,14)	-0,0006 (-0,07; 0,07)	NIE
		Związane z badanym lekiem	1 (2,5)		1 (2,6)		0,97 (0,06; 16,14)	-0,0006 (-0,07; 0,07)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BER 150 mg		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
AESI (wysypka zidentyfikowana przez badacza)									
APeX-2 (Zuraw 2021)	24	Ogółem	1 (2,5)	40	0 (0,0)	39	7,21 (0,14; 363,30)	0,03 (-0,04; 0,09)	NIE
		Związane z badanym lekiem	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieвозмоzne do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE

*stopnie nasilenia 3. i 4. oznaczają odpowiednio poważne lub zagrażające życiu zdarzenia niepożądane

**w grupie BER 150 mg u 1 chorego raportowano bezobjawowy wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej, w grupie BSC u 1 chorego raportowano krwotok z uchyłka jelita (uznany jako TESAE) oraz przemijający atak niedokrwienności, u 1 chorego raportowano zapalenie płuc oraz u 1 chorego raportowano wzrost stężenia γ -glutamylotranspeptydazy

***w publikacji *Wedner 2021* podano wartość 3 (7,7). Przyczyna rozbieżności nie jest znana

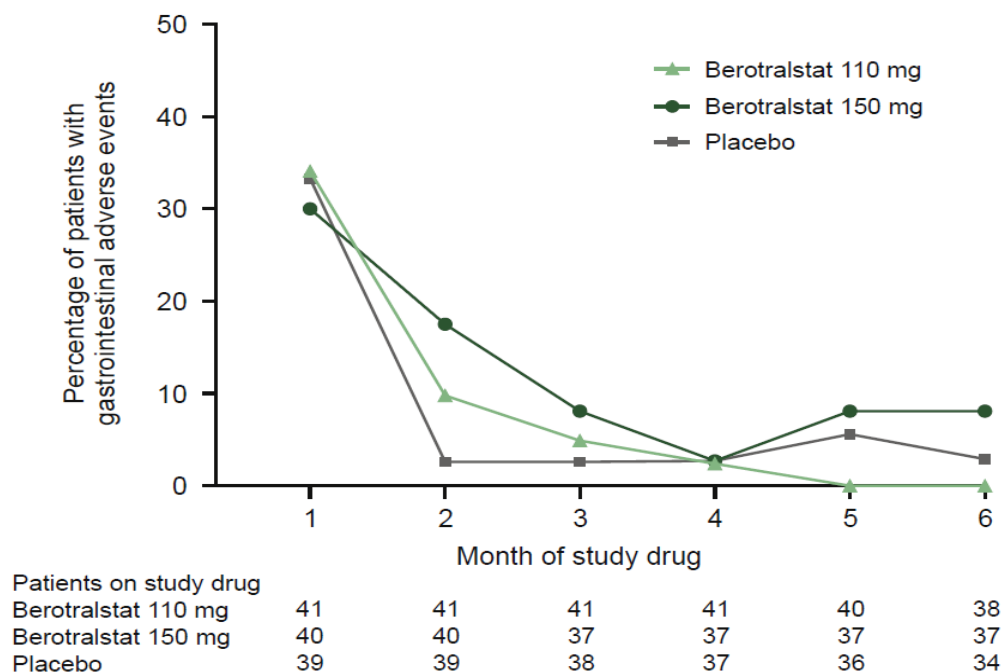
^u 3 chorych zgłoszono mięśniak gładkokomórkowy macicy (1 chory), zapalenie płuc (1 chory) oraz krwotok uchyłkowy i przemijający atak niedokrwienności (1 chory)

^^u 1 chorego w grupie BER 150 mg raportowano bezobjawowy wzrost stężenia transaminaz, a u 1 chorego w grupie BSC raportowano wystąpienie depresji

^^^zdefiniowano jako jakiegokolwiek TEAE związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi w obrębie jamy brzusznej, dla którego badacz określił związek z badanym lekiem jako potencjalnie związane, prawdopodobnie związane lub zdecydowanie związane

Rysunek 20.

**TEAE związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi w obrębie jamy brzusznej –
badanie APeX-2, część 1**



Grupa oznaczona na wykresie jako placebo, zgodnie z przyjętymi w ramach niniejszej analizy zasadami ekstrakcji oznacza BSC

Źródło: APeX-2 (Zuraw 2021)

7.1.2. Najczęstsze TEAE

Najczęstsze TEAE w czasie 24 tyg. badania (występujące u $\geq 10\%$ chorych w grupie) dotyczyły zdarzeń z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń żołądka i jelit oraz zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.

Istotne statystycznie różnice na niekorzyść interwencji badanej raportowano jedynie dla dwóch TEAE (wymioty i biegunka). Dla pozostałych TEAE różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (występujące u $\geq 10\%$ chorych w grupie) – badanie APeX-2, część 1

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BER 150 mg		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
APeX-2 (Zuraw 2021)	24	Zakażenie górnych dróg oddechowych*	12 (30,0)	40	11 (28,2)	39	1,09 (0,41; 2,88)	0,02 (-0,18; 0,22)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
APeX-2 (Zuraw 2021)	24	Ból głowy	4 (10,0)	40	2 (5,1)	39	2,06 (0,35; 11,93)	0,05 (-0,07; 0,16)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
APeX-2 (Zuraw 2021)	24	Ból brzucha**	9 (22,5)	40	4 (10,3)	39	2,54 (0,71; 9,07)	0,12 (-0,04; 0,28)	n/d	NIE
		Wymioty	6 (15,0)		1 (2,6)		6,71 (0,77; 58,55)	0,12 (0,003; 0,25)	8 (4; 333)	TAK
		Biegunka***	6 (15,0)		0 (0,0)		8,25 (1,58; 43,15)	0,15 (0,03; 0,27)	6 (3; 33)	TAK
		Nudności	6 (15,0)		7 (17,9)		0,81 (0,24; 2,66)	-0,03 (-0,19; 0,13)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
APeX-2 (Zuraw 2021)	24	Ból pleców	4 (10,0)	40	1 (2,6)	39	4,22 (0,45; 39,59)	0,07 (-0,03; 0,18)	n/d	NIE

*obejmuje zapalenie nosogardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych

**obejmuje ból brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej, ból w górnej części brzucha i tkiwość brzucha

***obejmuje biegunkę oraz częste wypróżnienia

7.2. Ocena bezpieczeństwa BER w czasie 48 tyg. (2. część badania APeX-2)

7.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W czasie 48 tyg., TEAE raportowano u 95,0% chorych w grupie kontynuującej leczenie BER 150 mg oraz u ok. 71% chorych w grupie, która zmieniła leczenie z BSC na BER 150 mg. Większość raportowanych TEAE została uznana za niezwiązane z badanym lekiem w obydwu grupach.

Większość raportowanych zdarzeń miała stopień nasilenia łagodny lub umiarkowany. TEAE o stopniu nasilenia 3. lub 4. raportowano jedynie u 3 chorych w grupie BER 150 mg → BER 150 mg oraz u 1 chorego w grupie BSC → BER 150 mg.

W czasie 48 tyg. badania, TESAE raportowano jedynie u 1 chorego w grupie BER 150 mg → BER 150 mg oraz u 1 chorego w grupie BSC → BER 150 mg. Wszystkie TESAE uznano za niezwiązane z badanym lekiem.

Jedynie u 3 chorych w grupie BER 150 mg → BER 150 mg, w czasie 48 tyg. raportowano TEAE prowadzące do przerwania leczenia.

W czasie 48 tyg. badania raportowano 1 AESI (wysypka zidentyfikowana przez badacza), które wystąpiło u 2 chorych w grupie BER 150 mg → BER 150 mg.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39.
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia – badanie APeX-2, część 2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BER 150 mg→ BER 150 mg		BSC → BER 150 mg	
			n (%)	N	n (%)	N
TEAE						
APeX-2 (Wedner 2021)	48	Ogółem	38 (95,0)	40	12 (70,6)	17
		Związane z badanym lekiem	17 (42,5)		7 (41,2)	
		Stopień nasilenia 3. lub 4. ogółem	3 (7,5)*		1 (5,9)**	
		Stopień nasilenia 3. lub 4. związane z badanym lekiem	1 (2,5)^		0 (0,0)	
TESAE						
	48	Ogółem	1 (2,5)^^^	40	1 (5,9)^^^	17

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BER 150 mg→ BER 150 mg		BSC → BER 150 mg	
			n (%)	N	n (%)	N
APeX-2 (Wedner 2021)		Związane z badanym lekiem	0 (0,0)		0 (0,0)	
TEAE prowadzące do przerwania leczenia						
APeX-2 (Wedner 2021)	48	Ogółem	3 (7,5) ^{\$}	40	0 (0,0)	17
		Związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi w obrębie jamy brzusznej	1 (2,5)		0 (0,0)	
AESI (wysypka zidentyfikowana przez badacza)						
APeX-2 (Wedner 2021)	48	Ogółem ^{\$\$}	2 (5,0)	40	0 (0,0)	17

*u 1 chorego raportowano nietrzymanie stolca, u 1 chorego raportowano ból w klatce piersiowej, u 1 chorego przeprowadzono obserwację medyczną (hospitalizację uznaną jako TESAE), która wystąpiła w 2 części badania oraz u 1 chorego raportowano ból pleców

**u 1 chorego raportowano mięśniak gładkokomórkowy macicy (uznany jako TESAE)

^zdarzenie stopnia 3.

^^chory poddany obserwacji medycznej i hospitalizacji w celu wykonania badania przesiewowego niezwiązanego z przyjmowanym HAE i otrzymywanym leczeniem

^^^dotyczy AE raportowanego w części 1 badania w grupie BSC

\$ u 2 chorych raportowano nietrzymanie stolca oraz kołatanie serca /tachykardię

\$\$obejmuje każde zdarzenie niepożądane, które badacz uznał jako AE o specjalnym zainteresowaniu i zawarł je w kwestionariuszu zgłaszania AE

7.2.2. Najczęstsze TEAE

Najczęściej zgłaszane TEAE (występujące u $\geq 10\%$ chorych w grupie) w obydwu badanych grupach, obejmowały zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy, zdarzenia z kategorii zaburzeń żołądka i jelit oraz ból pleców.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (występujące u $\geq 10\%$ chorych w grupie) – badanie APeX-2, część 2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BER 150 mg→ BER 150 mg		BSC → BER 150 mg	
			n (%)	N	n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
APeX-2 (Wedner 2021)	48	Zakażenie górnych dróg oddechowych*	21 (52,5)	40	3 (17,6)	17
Zaburzenia układu nerwowego						
APeX-2 (Wedner 2021)	48	Ból głowy	5 (12,5)	40	0 (0,0)	17

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BER 150 mg→ BER 150 mg		BSC → BER 150 mg	
			n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia żołądka i jelit						
APeX-2 (Wedner 2021)	48	Ból brzucha**	12 (30,0)	40	2 (11,8)	17
		Wymioty	6 (15,0)		2 (11,8)	
		Biegunka***	7 (17,5)		1 (5,9)	
		Nudności	8 (20,0)		3 (17,6)	
		Dyspepsja	5 (12,5)		2 (11,8)	
		Wzdęcia	3 (7,5)		2 (11,8)	
		Choroba refluksowa przełyku	2 (5,0)		2 (11,8)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
APeX-2 (Wedner 2021)	48	Ból pleców	5 (12,5)	40	0 (0,0)	17

*obejmuje zapalenie nosogardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych

**obejmuje ból brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej, ból w górnej części brzucha i tkiwość brzucha

***obejmuje biegunkę oraz częste wypróżnienia

7.3. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa BER (3. część badania APeX-2)

7.3.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W okresie obserwacji 48-240 tyg., TEAE raportowano ogółem u zbliżonego odsetka chorych w obydwu badanych grupach – około 77% chorych w grupie BER 150 mg→ BER 150 mg oraz około 79% chorych w grupie BSC→ BER 150 mg.

Większość TEAE miała stopień nasilenia łagodny lub umiarkowany. Jedynie u 1 chorego w grupie BER 150 mg→ BER 150 mg raportowano TEAE stopnia 3. lub 4. związane z badanym lekiem.

U około 19% chorych w grupie BER 150 mg→ BER 150 mg oraz u około 29% chorych w grupie BSC→ BER 150 mg raportowano TEAE związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi w obrębie jamy brzusznej. Tylko u 1 chorego, TEAE uznano za związane z badanym lekiem.

W czasie 3. części badania, wystąpienie TESAE raportowano jedynie u 1 chorego w grupie BER 150 mg→ BER 150 mg oraz 2 chorych w grupie BSC → BER 150 mg. Zdarzenia te, zostały uznane za niezwiązane z badanym lekiem.

Wszystkie TEAE prowadzące do przerwania leczenia, które wystąpiły w 3. części badania uznano jako związane lub prawdopodobnie związane z badanym lekiem. Zdarzenia te wystąpiły jednak tylko u 1 chorego w grupie BER 150 mg → BER 150 mg oraz 1 chorego w grupie BSC → BER 150 mg.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41.
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia – badanie APeX-2, część 3

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BER 150 mg → BER 150 mg		BSC → BER 150 mg	
			n (%)	N	n (%)	N
TEAE						
APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)	48-240	Ogółem	20 (76,9)	26	11 (78,6)	14
		Związane z badanym lekiem	4 (15,4)		2 (14,3)	
		Stopień nasilenia 3. lub 4.ogółem	3 (11,5)		2 (14,3)	
		Stopień nasilenia 3. lub 4. związane z badanym lekiem	1 (3,8)		0 (0,0)	
TEAE prowadzące do czasowego wstrzymania stosowania badanego leku						
APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)	48-240	Ogółem	2 (7,7)	26	0 (0,0)	14
TEAE związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi w obrębie jamy brzusznej						
APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)	48-240	Ogółem	5 (19,2)	26	4 (28,6)	14
		Prowadzące do przerwania leczenia	1 (3,8)		1 (7,1)	
		Związane z badanym lekiem	1 (3,8)		0 (0,0)	
TESAE						
APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)	48-240	Ogółem	1 (3,8)*	26	2 (14,3)**	14
		Związane z badanym lekiem	0 (0,0)		0 (0,0)	
TEAE prowadzące do przerwania leczenia						
APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)	48-240	Ogółem	1 (3,8)^	26	1 (7,1)^	14
		Związane z badanym lekiem^^	1 (3,8)		1 (7,1)	
AESI (wysypka zidentyfikowana przez badacza)						
APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)	48-240	Ogółem***	0 (0,0)	26	0 (0,0)	14

*u chorego raportowano dwa zawały mięśnia sercowego

**zdarzenia obejmowały odmiedniczkowe zapalenie nerek oraz omdlenie

***każda związana z lekiem wysypka zidentyfikowana przez badacza stanowiła TEAE o szczególnym znaczeniu

^u chorego raportowano ból brzucha o 3 stopniu nasilenia

^^u chorego raportowano ból brzucha o 2 stopniu nasilenia oraz biegunkę o 2 stopniu nasilenia. W publikacji *Kiani-Alikhan 2024* podano również informację, że u 1 chorego raportowano przerwanie leczenia w 60. tygodniu z powodu TEAE (wahania nastroju o 2 stopniu nasilenia), jednak zdarzenie to rozpoczęło się już w 2. części badania, w 26. tyg.

^^^Wszystkie TEAE prowadzące do przerwania leczenia w części 3 uznano za możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem BER

7.3.2. Najczęstsze TEAE

Najczęstsze zdarzenia niepożądane w 3. części badania *APeX-2* obejmowały TEAE z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń żołądka i jelit oraz zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej. Najczęściej raportowano zapalenie nosogardła – u około 27% chorych w grupie BER 150 mg → BER 150 mg oraz u około 21% chorych w grupie BSC → BER 150 mg.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (występujące u ≥ 5% chorych w całkowitej populacji) – badanie *APeX-2*, część 3

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BER 150 mg → BER 150 mg		BSC → BER 150 mg	
			n (%)	N	n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)	48-240	Zakażenie dróg moczowych	1 (3,8)	26	1 (7,1)	14
		Zakażenie Covid-19	2 (7,7)		1 (7,1)	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)	48-240	Zapalenie nosogardła	7 (26,9)	26	3 (21,4)	14
Zaburzenia żołądka i jelit						
APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)	48-240	Ból brzucha	3 (11,5)	26	1 (7,1)	14
		Biegunka	2 (7,7)		1 (7,1)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)	48-240	Ból stawów	3 (11,5)	26	1 (7,1)	14

7.3.3. TEAE o 3. lub 4. stopniu nasilenia

W czasie 3. części badania, TEAE o 3. lub 4. stopniu nasilenia raportowano dla zdarzeń z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń serca, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.

Częstość występowania w/w zdarzeń była jednak niska – poszczególne TEAE raportowano u maksymalnie 2 chorych w danej grupie.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43.
TEAE o 3. lub 4. stopniu nasilenia– badanie APeX-2, część 3

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BER 150 mg → BER 150 mg		BSC → BER 150 mg	
			n (%)	N	n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)	48-240	Ogółem	0 (0,0)	26	2 (14,3)	14
		Zapalenie żołądka i jelit	0 (0,0)		1 (7,1)	
		Odmiedniczkowe zapalenie nerek	0 (0,0)		1 (7,1)	
Zaburzenia psychiczne						
APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)	48-240	Ogółem	0 (0,0)	26	0 (0,0)	14
Zaburzenia układu nerwowego						
APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)	48-240	Ogółem	0 (0,0)	26	0 (0,0)	14
Zaburzenia serca						
APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)	48-240	Ogółem	1 (3,8)	26	0 (0,0)	14
		Ostry zawał mięśnia sercowego	1 (3,8)		0 (0,0)	
Zaburzenia żołądka i jelit						
APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)	48-240	Ogółem	1 (3,8)	26	0 (0,0)	14
		Ból brzucha	1 (3,8)		0 (0,0)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)	48-240	Ogółem	1 (3,8)	26	0 (0,0)	14
		Ból mięśniowo- szkieletowy w klatce piersiowej	1 (3,8)		0 (0,0)	

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BER 150 mg → BER 150 mg		BSC → BER 150 mg	
			n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)	48-240	Ogółem	1 (3,8)	26	0 (0,0)	14
		Niedrożność stentu naczyniowego	1 (3,8)		0 (0,0)	

7.3.4. TEAE związane z badanym lekiem

W okresie obserwacji 48-240 tyg. TEAE związane z badanym lekiem raportowano dla kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń psychicznych, zaburzeń ucha i błędnika, zaburzeń żołądka i jelit oraz zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.

Należy jednak zaznaczyć, że częstość występowania poszczególnych TEAE związanych z badanym lekiem była niewielka – poszczególne zdarzenia raportowano u nie więcej niż u 2 chorych w danej grupie.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44.
TEAE związane z badanym lekiem – badanie APeX-2, część 3

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BER 150 mg → BER 150 mg		BSC → BER 150 mg	
			n (%)	N	n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)	48-240	Ogółem	1 (3,8)	26	0 (0,0)	14
		Zapalenie zatok	1 (3,8)		0 (0,0)	
Zaburzenia psychiczne						
APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)	48-240	Ogółem	1 (3,8)	26	0 (0,0)	14
		Zmniejszenie libido	1 (3,8)		0 (0,0)	
Zaburzenia ucha i błędnika						
APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)	48-240	Ogółem	1 (3,8)	26	0 (0,0)	14
		Ból ucha	1 (3,8)		0 (0,0)	
Zaburzenia żołądka i jelit						
APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)	48-240	Ogółem	2 (7,7)	26	2 (14,3)	14
		Ból brzucha	2 (7,7)		1 (7,1)	

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BER 150 mg → BER 150 mg		BSC → BER 150 mg	
			n (%)	N	n (%)	N
		Dyskomfort w jamie brzusznej	0 (0,0)		1 (7,1)	
		Biegunka	1 (3,8)		1 (7,1)	
		Ból w górnej części brzucha	1 (3,8)		0 (0,0)	
		Zaparcia	1 (3,8)		0 (0,0)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)	48-240	Ogółem	1 (3,8)	26	0 (0,0)	14
		Ból stawów	1 (3,8)		0 (0,0)	

7.3.5. Nieprawidłowe parametry laboratoryjne

W 3. części badania APeX-2, nieprawidłowe parametry laboratoryjne raportowano jedynie u 3 chorych w grupie BER 150 mg → BER 150 mg oraz u 1 chorego w grupie BSC → BER 150 mg. Żadne ze zdarzeń nie zostało uznane za związane z badanym lekiem.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45.

Nieprawidłowe parametry laboratoryjne o stopniu nasilenia 3. lub 4. – badanie APeX-2, część 3

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BER 150 mg → BER 150 mg		BSC → BER 150 mg	
			n (%)	N	n (%)	N
Nieprawidłowe parametry laboratoryjne o stopniu nasilenia 3. lub 4.						
APeX-2 (Kiani- Alikhan 2024)	48-240	Ogółem	3 (11,5)	26	1 (7,1)	14
		Związane z badanym lekiem	0 (0,0)		0 (0,0)	
		Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji [s]	1 (3,8)		1 (7,1)	
		Hiperglikemia [mg/dl]	1 (3,8)		0 (0,0)	
		Hiperleukocytoza [mg/dl]	1 (3,8)		0 (0,0)	
		Wskaźnik protrombinowy	1 (3,8)		0 (0,0)	

8. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badania *APeX-S*

Analizę bezpieczeństwa dla berotralstatu w populacji chorych na HAE przedstawiono na podstawie badania *APeX-S* (publikacja *Farkas 2025*).

W publikacji *Farkas 2025* przedstawiono ostateczne wyniki z badania *APeX-S* dla 387 chorych, dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (maks. 240 tyg.). Mediana (zakres) czasu trwania ekspozycji na BER (w obu dawkach) wynosiła 411 (3; 1 500) dni.

W publikacji *Farkas 2025* przedstawiono wyniki dla 2 grup berotralstatu: BER 150 mg oraz BER 110 mg→150 mg. Ostatecznie zarejestrowaną dawką BER jest 150 mg, zatem w poniższych podrozdziałach analizie poddano wyłącznie tę grupę chorych.

Ocenę bezpieczeństwa w badaniu *APeX-S* przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- profil bezpieczeństwa ogółem;
 - najczęstsze TEAE (występujące u $\geq 10\%$ chorych);
 - TESAE;
 - TEAE o 3. i 4. stopniu nasilenia;
 - zaburzenia w wynikach parametrów laboratoryjnych.
-

8.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W czasie do 240 tyg. badania raportowano wystąpienie u 20 chorych TESAE (7,0% chorych), w tym odnotowano 1 zdarzenie związane z przyjmowanym leczeniem.

W badaniu APeX-S wystąpienie ≥ 1 TEAE raportowano u ok. 84% chorych otrzymujących BER 150 mg, przy czym u 41,5% chorych wystąpiło TEAE związane z badanym lekiem.

Zdarzenia TEAE o stopniu nasilenia 3. lub 4. raportowano u 12,2% chorych.

Zdarzenia prowadzące do czasowego przerwania leczenia raportowano u 11,1% chorych, natomiast całkowite przerwanie leczenie konieczne było u 9,8% chorych. TEAE dotyczące żołądka i jelit prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 4,5% chorych.

Do AESI zaliczono wystąpienie wysypki związanej z lekiem, którą raportowano u 5 chorych.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46.
Profil bezpieczeństwa ogółem w czasie maks. 240 tyg. badania APeX-S

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BER 150 mg	
			n (%)	N
TESAE				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ogółem	20 (7,0)	287
		Związane z badanym lekiem	1 (0,3)	
TEAE				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ogółem	240 (83,6)	287
		Związane z badanym lekiem	119 (41,5)	
TEAE stopnia 3. lub 4.*				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ogółem	35 (12,2)	287
		Związane z badanym lekiem	11 (3,8)	
TEAE prowadzące do przerwania leczenia				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Prowadzące do czasowego przerwania leczenia	32 (11,1)	287
		Prowadzące do całkowitego przerwania leczenia	28 (9,8)	
		Prowadzące do całkowitego przerwania leczenia stopnia 3. lub 4.	10 (3,5)	
TEAE dotyczące żołądka i jelit				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ogółem	127 (44,3)	287
		Ogółem prowadzące do przerwania leczenia	13 (4,5)	

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BER 150 mg	
			n (%)	N
AESI (wysypka zidentyfikowana przez badacza)				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Związane z badanym lekiem	5 (1,7)	287

*stopień nasilenia 3. – ciężkie zdarzenia niepożądane, stopień nasilenia 4. – zdarzenia zagrażające życiu

8.2. Najczęstsze TEAE

Najczęstsze TEAE raportowane do 240 tyg. badania u chorych stosujących BER 150 mg (występujące u $\geq 10\%$ chorych) dotyczyły zdarzeń z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych (zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardła), zaburzeń żołądka i jelit (ból brzucha, biegunka) oraz zaburzeń układu nerwowego (ból głowy).

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ($\geq 10\%$ chorych) w czasie maks. 240 tyg. badania APeX-S

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy [#]	BER 150 mg	
			n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Zakażenie górnych dróg oddechowych	36 (12,5)	287
		Zapalenie nosogardła	59 (20,6)	
Zaburzenia układu nerwowego				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ból głowy	34 (11,8)	287
Zaburzenia żołądka i jelit				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ból brzucha	29 (10,1)	287
		Biegunka	42 (14,6)	

8.3. Ciężkie TEAE

Ciężkie TEAE raportowano u pojedynczych chorych. Jedynie kamica żółciowa i dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wystąpiły odpowiednio u 2 (0,7%) chorych. Większość ciężkich zdarzeń wystąpiło w pierwszych 48. tygodniach leczenia. Jako zdarzenia związane z leczeniem uznano nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących wątroby u 1 chorego.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48.

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia w czasie maks. 240 tyg. badania APeX-S[^]

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BER 150 mg	
			n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ogółem	3 (1,0)	287
		Zapalenie płuc	1 (0,3)	
		Ropień okołomigdałkowy	1 (0,3)**	
		Odmiedniczkowe zapalenie nerek	1 (0,3)	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ogółem	1 (0,3)	287
		Ostra białaczka mielomonocytoza	1 (0,3)	
Zaburzenia psychiczne				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ogółem	2 (0,7)	287
		Lęk	1 (0,3)**	
		Próba samobójcza	1 (0,3)	
Zaburzenia serca				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ogółem	1 (0,3)	287
		Dławica piersiowa	1 (0,3)	
Zaburzenia żołądka i jelit				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ogółem	1 (0,3)	287
		Biegunka	1 (0,3)	
		Wymioty	1 (0,3)	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ogółem	4 (1,4)	287
		Kamica żółciowa	2 (0,7)**	
		Kolka żółciowa	1 (0,3)	

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BER 150 mg	
			n (%)	N
		Zapalenie pęcherzyka żółciowego	1 (0,3)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ogółem	2 (0,7)	287
		Deformacja stopy	1 (0,3)**	
		Wypuklina krążka międzykręgowego	1 (0,3)	
Cięża, połóg i okres okołoporodowy				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ogółem	1 (0,3)	287
		Pęknięta ciąża pozamaciczna*	1 (0,3)	
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ogółem	3 (1,0)	287
		Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy	2 (0,7)	
		Guzowatość śledziony	1 (0,3)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ogółem	1 (0,3)	287
		Ból w klatce piersiowej	1 (0,3)	
Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ogółem	2 (0,7)	287
		Obserwacja medyczna	1 (0,3)	
		Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących wątroby	1 (0,3)#	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ogółem	2 (0,7)**	287
		Wypadek samochodowy	1 (0,3)**	
		Nagromadzenie płynu surowiczego	1 (0,3)**	

^nie przedstawiano zdarzeń, których nie raportowano u żadnego chorego z grupy BER 150 mg

*określona jako niezwiązana z leczeniem

**zdarzenia wystąpiły po 48. tyg.

#związane z badanym lekiem

8.4. TEAE o 3. lub 4. stopniu nasilenia

Poszczególne zdarzenia o 3. lub 4. stopniu nasilenia występowały z niewielką częstością (maksymalnie u 1,4% chorych). Jako zdarzenia związane z leczeniem zidentyfikowano: zawroty głowy, ból głowy, ból brzucha, nudności, dyspepsje, wzdęcia, ból stawów i ból mięśni występujące u pojedynczych chorych oraz zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych ogółem u 6 (2,1%) chorych.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49.
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia o 3. lub 4. stopniu nasilenia w czasie maks. 240 tyg. badania APeX-S[#]

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BER 150 mg	
			n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ogółem	6 (2,1)	287
		Zapalenie płuc	3 (1,0)	
		Ropień pachwiny	1 (0,3)	
		Zakażenie w obrębie miednicy	1 (0,3)	
		Zakażenie dolnych dróg oddechowych	1 (0,3)	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ogółem	1 (0,3)^	287
		Ostra białaczka mielomonocytoza	1 (0,3)^	
Zaburzenia psychiczne				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ogółem	1 (0,3)^	287
		Depresja	1 (0,3)^	
		Próba samobójcza	1 (0,3)^	
Zaburzenia układu nerwowego				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ogółem	4 (1,4)	287
		Zawroty głowy	2 (0,7)**^	
		Ból głowy	2 (0,7)**	
		Radikulopatia	1 (0,3)	
Zaburzenia serca				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ogółem	1 (0,3)	287
		Dławica piersiowa	1 (0,3)	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ogółem	2 (0,7)	287
		Ból w obrębie jamy ustnej i gardła	1 (0,3)	
		Odma opłucnowa	1 (0,3)	
Zaburzenia żołądka i jelit				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ogółem	7 (2,4)	287
		Ból brzucha	1 (0,3)*	
		Nudności	1 (0,3)*	
		Biegunka	1 (0,3)	
		Dyspepsja	1 (0,3)^	
		Wzdęcia	1 (0,3)*	
		Zatrucie pokarmowe	1 (0,3)	
		Zapalenie trzustki	1 (0,3)	

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BER 150 mg	
			n (%)	N
		Ból zęba	1 (0,3)	
		Wymioty	1 (0,3)	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ogółem	2 (0,7)	287
		Zapalenie pęcherzyka żółciowego	1 (0,3)	
		Kamica żółciowa	1 (0,3)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ogółem	1 (0,3)	287
		Potówki	1 (0,3)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ogółem	4 (1,4)	287
		Ból pleców	2 (0,7)	
		Wypuklina krążka międzykręgowego	2 (0,7)	
		Ból stawów	1 (0,3)*^	
		Ból mięśni	1 (0,3)*^	
Cięża, połóg i okres okołoporodowy				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ogółem	1 (0,3)	287
		Pęknięta ciąża pozamaciczna	1 (0,3)	
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ogółem	1 (0,3)	287
		Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy	1 (0,3)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ogółem	1 (0,3)	287
		Ból w klatce piersiowej	1 (0,3)	
Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ogółem	6 (2,1)*	287
		Podwyższone stężenie AlAT	4 (1,4)*^	
		Podwyższone stężenie enzymów wątrobowych	1 (0,3)*^	
		Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących wątroby	1 (0,3)*^	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ogółem	4 (1,4)	287
		Złamanie kostki	1 (0,3)	
		Ból w czasie zabiegu	1 (0,3)	
		Wypadek samochodowy	1 (0,3)^	
		Złamanie nadgarstka	1 (0,3)	

#nie przedstawiano zdarzeń, których nie raportowano u żadnego chorego z grupy BER 150 mg

*związane z badanym lekiem

**u 1 (0,3%) chorego związane z badanym lekiem

^zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia: u 2 (0,7%) chorych w przypadku podwyższonego stężenia AlAT oraz u pojedynczych chorych w odniesieniu do pozostałych zdarzeń

8.5. Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych

Najczęstszą klinicznie istotną nieprawidłowością laboratoryjną związaną z leczeniem było podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej (AlAT), które w 3. lub 4. Stopniu nasilenia wystąpiły u 8 (2,8%) chorych.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50.

Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych o stopniu nasilenia 3. lub 4. w czasie maks. 240 tyg. badania APeX-S[#]

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BER 150 mg	
			n (%)	N
Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych				
APeX-S (Farkas 2025)	maks. 240	Ogółem o 3. lub 4. stopniu nasilenia *	15 (5,2)	287
		Ogółem o 3. stopniu nasilenia	11 (3,8)	
		Ogółem o 4. stopniu nasilenia	4 (1,4)	
		Podwyższone stężenie AlAT o 3. stopniu nasilenia [U/l]	6 (2,1)	
		Podwyższone stężenie AlAT o 4. stopniu nasilenia [U/l]	2 (0,7)	
		Podwyższone stężenie AspAT o 3. stopniu nasilenia [U/l]	3 (1,0)	
		Podwyższone stężenie AspAT o 4. stopniu nasilenia [U/l]	2 (0,7)	
		Podwyższone stężenie GGT o 3. stopniu nasilenia [U/l]	3 (1,0)	
		Podwyższone stężenie lipazy o 3. stopniu nasilenia [U/l]	1 (0,3)	
		Podwyższone stężenie glukozy o 3. stopniu nasilenia [mg/dl]	1 (0,3)	
		Obniżone stężenie wapnia o 3. stopniu nasilenia [mg/dl]	1 (0,3)	
		Podwyższone stężenie kreatyniny o 4. stopniu nasilenia [mg/dl]	1 (0,3)	
		Podwyższone stężenie bilirubiny bezpośredniej o 3. stopniu nasilenia [mg/dl]	1 (0,3)	
		Podwyższone stężenie kwasu moczowego o 4. stopniu nasilenia [mg/dl]	1 (0,3)	
		Leukocytoza o 3. stopniu nasilenia [10 ³ /μl]	2 (0,7)	
		Podwyższone stężenie neutrofili o 3. stopniu nasilenia [10 ³ /μl]	3 (1,0)	
		Podwyższony czas protrombinowy o 3. stopniu nasilenia (międzynarodowy znormalizowany wskaźnik)	2 (0,7)	

GGT – gammaglutamylotranferaza

[#]nie przedstawiano zdarzeń, których nie raportowano u żadnego chorego z grupy BER 150 mg

*stopień nasilenia 3. – ciężkie zdarzenia niepożądane, stopień nasilenia 4. – zdarzenia zagrażające życiu

[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10. Uzupełniająca analiza skuteczności i bezpieczeństwa BER

10.1. Dane RWE

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla interwencji, nie odnaleziono badań RWE kwalifikujących się do włączenia do niniejszej analizy. W celach poglądowych przedstawiono jednak dane z rzeczywistej praktyki klinicznej uwzględnione w publikacji *Ahuja 2023* (publikacja nie spełniła kryterium PICOS dotyczącego metodyki badania – list do redakcji) oraz z *ab. konf. Tachdjian 2024* (zgodnie z kryterium PICOS nie były włączane abstrakty konferencyjne, niebędące uzupełnieniem do badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej).

Dane z powyższych publikacji przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

10.1.1. *Ab. konf. Tachdjian 2024*

W *ab. konf. Tachdjian 2024*, przedstawiono wyniki badania typu *pre-post* w Stanach Zjednoczonych wśród chorych na HAE typu I lub II. Badanie miało na celu porównanie liczby zgłaszanych przez chorych napadów HAE przed i po rozpoczęciu profilaktycznego stosowania berotralstatu.

Badanie opierało się na danych z apteki specjalistycznej *Optime Care*, jedyne dystrybutora berotralstatu w USA, zebranych w okresie od grudnia 2020 do stycznia 2024 roku.

Chorych kwalifikowano na podstawie co najmniej dwóch wydań berotralstatu, potwierdzonego niedoboru inhibitora C1 oraz ≥ 1 napadu HAE raportowanego przez chorego w okresie 90 dni przed rozpoczęciem leczenia BER oraz w czasie od pierwszego do ostatniego wydania leku. Chorych podzielono na trzy podgrupy w zależności od wyjściowej liczby napadów miesięcznie, będącej wskaźnikiem ciężkości choroby: ≤ 1 napad/mies., 2–4 napady/mies. oraz ≥ 5 napadów/mies.

W badaniu wzięło udział 466 chorych, średnia wieku wynosiła 40,3 lata, a większość stanowiły kobiety (63,9%). Chorych podzielono na podgrupy:

- Podgrupa 1: chorzy z ≥ 5 napadami/mies. (82 chorych), średnia: 7,92 napadu/mies.;
- Podgrupa 2: chorzy z 2-4 napadami/mies. (135 chorych), średnia: 2,48 napadu/mies.;
- Podgrupa 3: chorzy z ≤ 1 napadem/mies. (249 chorych), średnia: 0,52 napadu/mies.

Ocena skuteczności

W podgrupach 1. i 2. obliczono wskaźnik częstości napadów przed i po leczeniu, szacując parametr MD (95%CI) i p-wartości. W podgrupie 3. oceniano odsetek chorych, którzy utrzymali niską częstość napadów.

Wyniki skuteczności wykazały istotne statystycznie redukcje liczby napadów w podgrupach z wyższą wyjściową częstością napadów.

W podgrupie z ≥ 5 napadami/mies. redukcja wskaźnika napadów wyniosła -6,20 napadu/mies. po 12 miesiącach i -6,37 napadu/mies. po 18 miesiącach leczenia BER ($p < 0,001$). W podgrupie z 2-4. napadami redukcja tego wskaźnika wyniosła odpowiednio -1,45 napadu/mies. oraz -1,61 napadu/mies. ($p < 0,001$). W podgrupie chorych z ≤ 1 napadem/mies., utrzymanie częstości napadów na poziomie ≤ 1 /mies. raportowano u 90,3% chorych po 12 miesiącach i u 93,7% po 18 miesiącach leczenia BER.

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowo wyniki.

Tabela 53.

Częstość napadów HAE (podgrupa 1 i 2) – ab. konf. Tachdjian 2024

Badanie (publikacja)	Podgrupa	OBS [mies.]	Przed terapią BER		Po terapii BER		IS
			Napady/mies. średnia (SD)	N	Wskaźnik napadów, MD (95% CI)	N	
Zmiana częstości napadów względem wartości początkowych							
Ab. konf. Tachdjian 2024	Chorzy z ≥5 napadami/ mies.	12	7,92 (b/d)	82	-6,20 (-6,80; -5,61)	82	TAK p<0,001
		18			-6,37 (-7,02; -5,73)		TAK p<0,001
	Chorzy z 2-4 napadami/ mies.	12	2,48 (b/d)	135	-1,45 (-1,75; -1,14)	135	TAK p<0,001
		18			-1,61 (-1,97; -1,24)		TAK p<0,001

Tabela 54.
Częstość napadów HAE (podgrupa 3) – ab. konf. Tachdjian 2024

Badanie (publikacja)	Podgrupa	OBS [mies.]	Przed terapią BER		Po terapii BER	
			Napady/mies. średnia (SD)	N	%	N
Utrzymywanie się napadów ≤1/mies.						
Ab. konf. Tachdjian 2024	Chorzy z ≤1 napadami/ mies.	12	0,52 (b/d)	249	90,3	249
		18			93,7	

Podsumowując, powyższe dane wykazały, że berotralstat przyczynia się do istotnej redukcji częstości napadów choroby u osób z ≥2 napadami/mies. w wywiadzie. U chorych, u których napady raportuje się rzadziej (≤1/mies.), leczenie BER pozwoliło na utrzymanie niskiej częstości napadów.

10.1.2. Dane RWE (publikacja Ahuja 2023)

W publikacji Ahuja 2023, przedstawiono wyniki ankiety przeprowadzonej w Wielkiej Brytanii wśród chorych na HAE typu I lub II. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa BER w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Od 54 chorych z 12 ośrodków w Wielkiej Brytanii, którzy mieli rozpocząć stosowanie BER w praktyce klinicznej zbierano następujące informacje dot. skuteczności i bezpieczeństwa leczenia:

- częstość napadów HAE;
- nasilenie choroby;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Większość chorych (n=32, 59,3%) stosowała leczenie profilaktyczne przed rozpoczęciem leczenia BER. Chorzy przyjmowali atenuowane androgeny (n=16), kwas traneksamowy (n=12) lub obie interwencje (n=2). Dodatkowo, 2 chorych przyjmowało koncentrat C1-INH. Ośmiu chorych kontynuowało stosowanie wcześniejszego leczenia profilaktycznego w momencie rozpoczęcia leczenia BER.

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z publikacji Ahuja 2023 przedstawiono poniżej. Poniższe dane dostarczają dodatkowych dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo BER, pierwszego doustnego leku profilaktycznego przeznaczonego do stosowania przez chorych na HAE. Przedstawione niżej wyniki są spójne z wynikami z wcześniej przeprowadzonych badań klinicznych dla BER.

Ocena skuteczności

Odnotowano statystycznie istotną różnicę w zakresie redukcji **liczby napadów HAE** w czasie 6 miesięcy leczenia BER w porównaniu do 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia BER ($p < 0,0001$, $n = 28-33$). Średnia (SD) liczba napadów wyniosła 6,2 (7,1) w czasie 1-3 miesięcy od rozpoczęcia stosowania BER i 4,5 (5,5) w czasie 4-6 miesięcy od rozpoczęcia stosowania BER w porównaniu do 12,9 (7,9) w czasie 3 mies. przed rozpoczęciem stosowania BER. Odpowiadało to redukcji w liczbie napadów HAE odpowiednio o 51,9% w pierwszych 3 miesiącach leczenia oraz o 64,9% w kolejnych trzech miesiącach leczenia względem wartości przed rozpoczęciem leczenia BER.

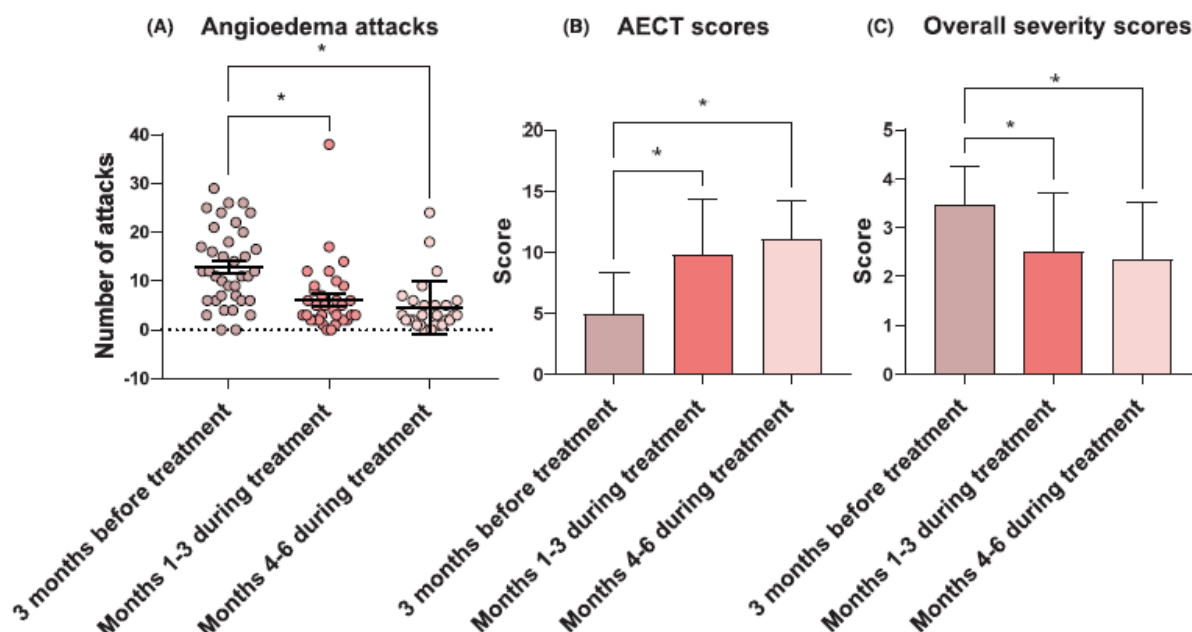
Dodatkowo, zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w **wynikach testu kontroli obrzęku naczynioruchowego (AECT)** w porównaniu do punktu czasowego 3 mies. przed rozpoczęciem stosowania BER – obserwowano poprawę wyniku o 98,6% i 123,8% odpowiednio w okresie 1-3 mies. i 4-6 mies. od rozpoczęcia stosowania BER ($p < 0,0001$ dla obu punktów czasowych, $n = 32-43$). Średnia (SD) wyniku AECT dla punktów czasowych 1-3 mies. po rozpoczęciu leczenia BER, 4-6 mies. po rozpoczęciu leczenia BER oraz 3 mies. przed rozpoczęciem leczenia BER wyniosła odpowiednio: 9,8 (4,5), 11,0 (3,1) oraz 4,9 (3,4).

W badaniu, raportowano również poprawę w zakresie **nasilenia objawów wg oceny chorych** w czasie sześciu miesięcy leczenia (1=bardzo łagodne objawy, 2=łagodne objawy, 3=umiarkowane objawy, 4=ciężkie objawy, 5=bardzo ciężkie objawy). W czasie 1-3 mies. oraz 4-6 mies. leczenia BER średni wynik nasilenia objawów wyniósł odpowiednio 2,5 oraz 2,3 w porównaniu z 3,5 przed przystąpieniem chorych do leczenia BER (3 mies. przed rozpoczęciem leczenia). Różnice względem wartości początkowych były istotne statystycznie dla obydwu okresów obserwacji ($p < 0,0001$, $n = 38-49$).

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 21

Wyniki skuteczności BER w praktyce klinicznej: (A) średnia liczba napadów obrzęku naczynioruchowego (B) średnia całkowitego wyniku AECT (C) średni wynik nasilenia objawów, mierzony na podstawie oceny chorych



Źródło: Ahuja 2023

* $p < 0,0001$ dla porównania punktu czasowego vs 3 mies. przed rozpoczęciem leczenia
Czarne linie oznaczają średnią (SD)

Ocena bezpieczeństwa

Chorzy zgłaszali w ankiecie następujące zdarzenia niepożądane: zdarzenia niepożądane występujące w obrębie jamy brzusznej, tj. skurcze, nudności, biegunka, wymioty ($n=22$, 40,7% chorych) oraz bóle głowy ($n=3$). Wśród chorych, którzy kontynuowali leczenie, większość zdarzeń niepożądanych była łagodna lub ustąpiła w czasie sześciomiesięcznego okresu obserwacji.

Dwunastu (22%) chorych przerwało leczenie przed zakończeniem badania, w tym 9 chorych z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 3 chorych z powodu braku skuteczności. Dodatkowo, 6 chorych (nie analizowanych w tym badaniu) przerwało leczenie przed pierwszym punktem czasowym, w którym były analizowane dane.

Podsumowując, wyniki z rzeczywistej praktyki klinicznej dla leczenia BER są porównywalne z wynikami z badań klinicznych dla BER (badanie APeX-2). Warto zaznaczyć, że $\geq 50\%$ redukcję wskaźnika napadów w badaniu APeX-2 w 24 tyg. raportowano u około 58% chorych, natomiast w badaniu Ahuja 2023, redukcja średniej liczby napadów w miesiącach 4-6

względem wartości początkowych, wyniosła około 65%. Dane RWE potwierdzają zatem skuteczność BER w zakresie redukcji liczby napadów przedstawioną w badaniach klinicznych. Autorzy badania *Ahuja 2023*, wskazują jednak na różnice w zakresie raportowanych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z danymi z badań klinicznych i wskazują na konieczność oceny długoterminowego bezpieczeństwa BER.

10.2. Analiza post-hoc badania APeX-S (publikacja *Riedl 2024*)

10.2.1. Ocena skuteczności

W wyniku przeglądu systematycznego dla interwencji, odnaleziono badanie, w którym przeprowadzono analizę podgrupy chorych z badania APeX-S, stosujących przed rozpoczęciem leczenia BER lanadelumab (publikacja *Riedl 2024*). Należy zaznaczyć, że badanie *Riedl 2024*, nie kwalifikowało się do włączenia do niniejszej analizy ze względu na metodykę badania (analiza *post-hoc*). Zdecydowano jednak o przedstawieniu wyników badania *Riedl 2024* w celach poglądowych ze względu na fakt, że populacja chorych z tego badania może częściowo odzwierciedlać praktykę kliniczną w Polsce po wejściu do refundacji BER (chorzy po zmianie leczenia z LAN na BER).

W badaniu *Riedl 2024*, skuteczność berotralstatu w dawce 150 mg/dzień oceniano w populacji chorych z badania APeX-S zarejestrowanych w ośrodkach w USA, którzy zmienili leczenie z długoterminowej profilaktyki za pomocą lanadelumabu podawanego podskórnie.

W publikacji *Riedl 2024*, przedstawiono również wyniki dla podgrup chorych, którzy wcześniej stosowali C1-INH, jednak w ramach niniejszej analizy uwzględniono jedynie wyniki dotyczące chorych, stosujących wcześniej lanadelumab, ponieważ stanowi on komparator dla berotralstatu w niniejszej analizie.

W grupie chorych, którzy przeszli z LAN na BER, znalazło się 21 osób, średni wiek wynosił 38 lat (SD 17,4), a 64,7% chorych stanowiły kobiety.

Rekrutacja chorych do badania w USA rozpoczęła się 30 kwietnia 2019 r., a ostatni chory zakończył badanie 25 marca 2021 r., po zatwierdzeniu BER przez FDA w grudniu 2020 r. Średnia (SEM) i mediana ekspozycji na BER wynosiły odpowiednio 321 (22,8) dni i 336 dni.

Skuteczność BER w badaniu APeX-S (publikacja Riedl 2024) oceniono względem następujących punktów końcowych:

- wskaźnik napadów HAE;
- liczba dni wolnych od napadów HAE;
- wynik w kwestionariuszu TSQM;
- stosowanie leczenia ratunkowego.

Poniższe dane podkreślają skuteczność i zwiększoną satysfakcję ze stosowania BER u chorych, którzy zmienili leczenie z lanadelumabu.

Wyniki skuteczności z badania APeX-S przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

10.2.1.1. Wskaźnik napadów HAE

Średnie wskaźniki napadów wśród chorych, którzy przerwali leczenie LAN i rozpoczęli stosowanie BER 150 mg utrzymywały się na względnie niezmiennym poziomie do 12. mies. leczenia. Warto zaznaczyć, że mediana wskaźnika napadów wynosiła 0 na miesiąc przez 12 miesięcy po zmianie leczenia z LAN na BER 150 mg.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

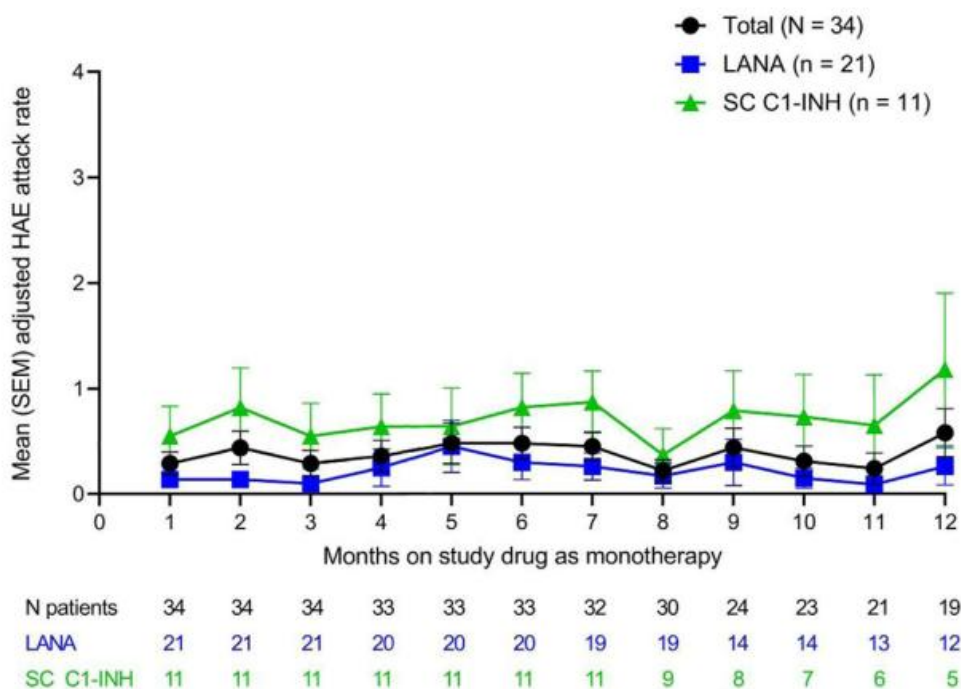
Tabela 55.

Średnie skorygowane wskaźniki napadów HAE podczas monoterapii BER po zmianie z wcześniej stosowanej długoterminowej profilaktyki (LAN) w badaniu APeX-S

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [mies.]	BER 150 mg	
			Średnia (SEM)	N
Chorzy na HAE stosujący LAN →BER				
APeX-S (Riedl 2024)	Wskaźnik napadów HAE	1	0,14 (0,08)	21
		6	0,30 (0,16)	20
		12	0,26 (0,18)	12

Rysunek 22.

Średnie skorygowane miesięczne wskaźniki napadów HAE podczas monoterapii BER po zmianie z wcześniej stosowanej długoterminowej profilaktyki (LAN) w badaniu APeX-S



Źródło: APeX-S (Riedl 2024)

10.2.1.2. Liczba dni wolnych od napadów HAE

Po zmianie z monoterapii LAN na BER chorzy byli wolni od napadów przez 98,0% dni. Po zmianie z monoterapii LAN na BER, maksymalna liczba dni wolnych od napadów wyniosła średnia (SEM): 241,6 (25,48) dni, natomiast średnia (SEM) liczba dni wolnych od napadów – 173,8 (25,18) dni.

10.2.1.3. Wynik w kwestionariuszu TSQM

W badaniu APeX-S wyniki w kwestionariuszu TSQM poprawiły się u chorych, którzy przerwali stosowanie LAN i rozpoczęli monoterapię BER. Średnia poprawa (95% CI) w 12. mies. w porównaniu do wartości początkowych wyniosła:

- w domenie oceniającej komfort chorego: poprawa o 26,07 punktów w 12. mies. (95% CI: 10,66; 41,47); z wartości początkowej 69,84 do 94,87 po 12. miesiącach.;

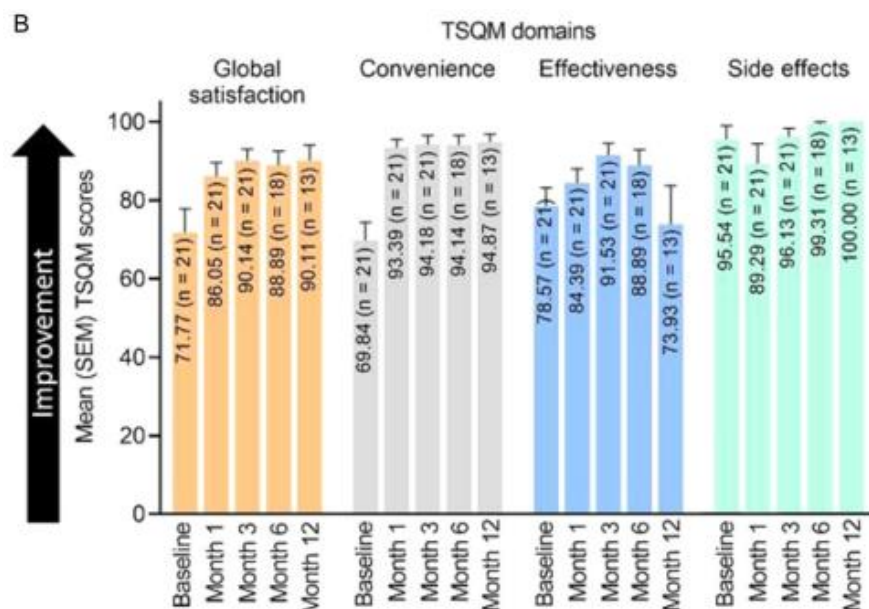
- w domenie ogólnego zadowolenia z leczenia: poprawa o 15,38 punktów (95% CI: 1,41; 32,18) z wartości początkowej 71,77 do 90,11 po 12. miesiącach.

Wyniki dotyczące domen obejmujących skuteczność leczenia i zdarzenia niepożądane pozostały na względnie niezmiennym poziomie do 12. miesiąca badania.

Szczegółowe informacje przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 23.

Średnia zmiana wyników w kwestionariuszu TSQM w poszczególnych domenach podczas monoterapii BER po zmianie z wcześniej stosowanej długoterminowej profilaktyki (LAN) w badaniu APeX-S



Źródło: APeX-S (Riedl 2024)

10.2.1.4. Stosowanie leczenia ratunkowego

U chorych, którzy zmienili monoterapię LAN na BER zaobserwowano redukcję w stosowaniu leczenia ratunkowego. Odsetek chorych stosujących leczenie ratunkowe w 1. miesiącu wynosił 14,3% i uległ redukcji do 7,7% w 12. miesiącu badania.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56.
Odsetek chorych stosujących leczenie ratunkowe podczas monoterapii BER po zmianie z wcześniej stosowanej długoterminowej profilaktyki (LAN) w badaniu APeX-S

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [mies.]	BER 150 mg	
			%	N
Chorzy na HAE stosujący LAN →BER				
APeX-S (Riedl 2024)	Chorzy stosujący leczenie ratunkowe	1	14,3	21
		12	7,7	

10.2.2. Ocena bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo BER w badaniu APeX-S (publikacja Riedl 2024) oceniono względem następujących punktów końcowych:

- TESAE;
- TEAE;
- TEAE o 3. i 4. stopniu nasilenia;
- TEAE związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi;
- TEAE prowadzące do odstawienia leczenia;
- TEAE prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia specjalnego zainteresowania (wysypka zidentyfikowana przez badacza);

Wyniki bezpieczeństwa z badania APeX-S przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

10.2.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W czasie badania APeX-S żaden chory w grupie po wcześniejszym stosowaniu LAN nie doświadczył ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem BER.

W czasie 12 miesięcy badania APeX-S wystąpienie ≥ 1 TEAE raportowano u 81% chorych otrzymujących BER 150 mg po wcześniejszym stosowaniu LAN. TEAE związane z leczeniem zaobserwowano u 33,3% chorych.

Wśród chorych zmieniających leczenie z LAN na BER 150 mg, TEAE o stopniu nasilenia 3. lub 4. raportowano u 1 chorego, przy czym zdarzenie to nie było związane z leczeniem.

TEAE związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi raportowano u 38,1% chorych zmieniających leczenie z LAN na BER, przy czym żadne nie było związane z leczeniem.

W czasie 12 miesięcy badania raportowano wystąpienie 1 TEAE prowadzącego do odstawienia BER. Nie zaobserwowano wystąpienia zdarzenia prowadzącego do przerwania leczenia.

Do zdarzeń specjalnego zainteresowania zaliczono wystąpienie wysypki zidentyfikowanej przez badacza W czasie 12 miesięcy badania u chorych stosujących BER po wcześniejszej terapii LAN nie odnotowano wystąpienia wysypki zidentyfikowanej przez badacza.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 57.

Profil bezpieczeństwa ogółem podczas monoterapii BER po zmianie z wcześniej stosowanej długoterminowej profilaktyki (LAN) w badaniu APeX-S

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy		LAN→ BER 150 mg	
				n (%)	N
Chorzy na HAE stosujący LAN →BER					
APeX-S (Riedl 2024)	12	TESAE	Ogółem	0 (0,0)	21
		TEAE	Ogółem	17 (81,0)	
			Związane z leczeniem	7 (33,3)	
		TEAE 3. lub 4. stopnia	Ogółem	1 (4,8)	
			Związane z leczeniem	0 (0,0)	
		TEAE związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi	Ogółem	8 (38,1)	
			Związane z leczeniem	0 (0,0)	
		TEAE prowadzące do odstawienia leczenia	Ogółem	1 (4,8)	
		TEAE prowadzące do przerwania leczenia	Ogółem	0 (0,0)	
		AESI (wysypka zidentyfikowana przez badacza)			

11. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka oraz plan zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Orladeyo® opisano na podstawie danych pochodzących z dwóch dokumentów opublikowanych przez EMA:

- 1) *EMA EPAR 2021*;
- 2) *EMA RMP 2021*.

Opisy przedstawiono w poniższych rozdziałach.

11.1. Ocena na podstawie dokumentu *EMA EPAR 2021*

W dokumencie *EMA EPAR 2021* analizę stosunku korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Orladeyo® dokonano na podstawie badania głównego *APeX-2* oraz badania uzupełniającego *APeX-J* [EMA EPAR 2021].

Wyniki z badań *APeX-2* oraz *APeX-J* wskazują, że berotralstat w dawce 150 mg jest skuteczny w redukcji liczby napadów u chorych na wrodzony obrzęk naczynioruchowy. W obydwu badaniach BER był skuteczny w zakresie osiągnięcia pierwszorzędowego punkty końcowego, zdefiniowanego jako wskaźnik potwierdzonych przez badacza napadów obrzęku w czasie 24 tyg. stosowania [EMA EPAR 2021].

Zgodnie z opinią autorów dokumentu *EMA EPAR 2021* znaczenie kliniczne korzystnego efektu ze stosowania BER w badaniach *APeX-2* i *APeX-J* jest stosunkowo niewielkie w związku z niezaobserwowaniem statystycznie istotnego wpływu BER na jakość życia. Warto jednak mieć na uwadze, że w dokumencie *EMA EPAR 2021* nie przedstawiono wyników badania *APeX-2* dla oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza TSQM, w którym BER wykazał istotną statystycznie przewagę względem BSC w domenach ogólnego zadowolenia oraz skuteczności leczenia. Dodatkowo, autorzy badania *APeX-2* wskazują, że brak silnego efektu w zakresie poprawy wyników jakości życia, może być związany z dużym efektem placebo obserwowanym w badaniu. Przyczyna tego efektu nie jest do końca znana, jednak czynniki, które mogły się do niego przyczynić obejmują częste wizyty lekarskie oraz wpływ doustnej terapii BER (w porównaniu z dożylną terapią profilaktyczną). Co więcej, w momencie powstawania dokumentu *EMA EPAR 2021*, niedostępne były długoterminowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa BER na podstawie których można wnioskować o jego

pozytywnym wpływie na jakość życia chorych. Zgodnie z dokumentem *EMA EPAR 2023* oraz opublikowanymi danymi dla przedłużenia badania *APeX-2*, leczenie berotralstatem było skuteczne w zakresie poprawy wyniku kwestionariusza AE-QoL również w długim okresie obserwacji badania [*EMA EPAR 2021*, *EMA EPRA 2023*, *APeX-2 (Zuraw 2021)*, *APeX-2 (Wedner 2021)*, *APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)*].

Autorzy wskazują również, że do w/w badań włączani byli chorzy wyłącznie z typem 1 i 2 HAE. Biorąc pod uwagę dostępną wiedzę naukową uznano jednak za dopuszczalne ekstrapolowanie skuteczności BER również na inne typy HAE. W dokumencie EMA wskazano również na ograniczone dane dotyczące skuteczności w populacji chorych < 18 r.ż., jednak uznano, że jest ona zbliżona zarówno w grupie chorych dorosłych jak i młodzieży.

Profil bezpieczeństwa berotralstatu w analizowanych badaniach był akceptowalny. Większość zdarzeń niepożądanych miało nasilenie łagodne do umiarkowanego i obserwowany był powrót do zdrowia chorych. Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych i poważnych zdarzeń niepożądanych była niska i porównywalna we wszystkich analizowanych grupach. Najczęściej występował ból głowy, zdarzenia niepożądane związane z żołądkiem i jelitami (tj. ból brzucha, biegunka, refluks, wymioty i zaburzenia czynności wątroby). W *ChPL Orladeyo®* zawarto informację oraz stosowne zalecenia dotyczące ryzyka związanego z wydłużeniem odstępu QT.

Dodatkowo, na podstawie podsumowania bezpieczeństwa BER przedstawionego w RMP, jako potencjalne zagrożenie zidentyfikowano hepatotoksyczność. W badaniach nieklinicznych zidentyfikowano ponadto zagrożenie w postaci efektów sercowych, tj. nieprawidłowości w morfologii EKG, które były statystycznie istotnie zależne od stężenia berotralstatu.

Podkreślono, że profil bezpieczeństwa berotralstatu w populacji osób w podeszłym wieku może być mniej korzystny z powodu istnienia chorób towarzyszących. Wśród młodzieży ≥ 40 kg masy ciała nie zaobserwowano żadnych różnic w analizie bezpieczeństwa berotralstatu w stosunku do populacji dorosłych.

Autorzy dokumentu *EMA EPAR 2021* uznali berotralstat za skuteczną interwencję, która jest bezpieczna i dobrze tolerowana przez chorych na HAE. Zwrócono jednak uwagę na zagrożenia dla chorych, u których występują umiarkowane lub ciężkie zaburzenia funkcjonowania wątroby oraz ciężkie zaburzenia funkcjonowania nerek (wskazano, że jeśli leczenie jest konieczne, należy odpowiednio monitorować stan chorych).

Doustna forma podania leku przemawia na korzyść berotralstatu, jednak należy pamiętać o zwiększeniu ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z żołądkiem i jelitami, bólu głowy, zaburzeń funkcjonowania wątroby oraz tolerancji leczenia przez chorych w podeszłym wieku.

Zalecono dalszą obserwację chorych w celu długoterminowej oceny bezpieczeństwa, tolerancji, skuteczności oraz wpływu stosowania berotralstatu na wzrost i rozwój młodzieży w warunkach codziennej praktyki klinicznej.

Analizy długoterminowego bezpieczeństwa przedstawione w dokumentach *EMA EPAR 2023* i *EMA EPAR 2023a*, które zostały przeprowadzone na podstawie badań *APeX-2* i *APeX-S*, potwierdziły akceptowalną tolerancję berotralstatu wśród młodzieży od 12 r.ż. chorej na HAE (n=6 w badaniu *APeX-2* i n=28 w badaniu *APeX-S*). Berotralstat został oceniony jako bezpieczny i dobrze tolerowany; nie zaobserwowano różnic z w stosunku do ogólnej populacji. Autorzy zwracają jednak uwagę na fakt, że w związku z niewielką dostępnością danych dla populacji młodzieży wnioskowanie dot. bezpieczeństwa jest ograniczone. Analiza skuteczności stosowania berotralstatu nie była możliwa ze względu na niewielki rozmiar próby.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje zidentyfikowane w dokumentach *EMA EPAR 2021*, *EMA EPAR 2023* oraz *EMA EPAR 2023a*, ogólny stosunek korzyści do ryzyka stosowania berotralstatu w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom HAE został oceniony jako pozytywny.

11.2. Opis planu zarządzania ryzykiem na podstawie dokumentu *EMA RMP 2021*

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono także na podstawie danych z dokumentu *EMA RMP 2021*.

Według danych przedstawionych w dokumencie *EMA RMP 2021*, do **ważnych potencjalnych zagrożeń** związanych ze stosowaniem leku Orladeyo® należą:

- hepatotoksyczność;
- nadwrażliwość;
- wydłużenie odstępu QT;
- interakcje z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, które są metabolizowane przez CYP2D6 i CYP3A4;
- fosfolipidoza;
- rakotwórczość.

Wśród **brakujących informacji** dotyczących stosowania produktu leczniczego Orladeyo® wskazano w dokumencie:

- profil bezpieczeństwa w okresie ciąży i laktacji;
 - długoterminowe bezpieczeństwo u chorych pediatrycznych.
-

12. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Orladeyo®;
- FDA 2024;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

Nie zidentyfikowano komunikatów/ostrzeżeń związanych ze stosowaniem wnioskowanej technologii opublikowanych przez URPLW MiPB.

12.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

12.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Produkt leczniczy Orladeyo® nie jest przeznaczony do leczenia ostrych napadów HAE. W takich przypadkach należy zastosować leczenie indywidualne zatwierdzonym doraźnym produktem leczniczym.

Dane na temat stosowania berotralstatu u chorych na HAE i prawidłową aktywnością C1-INH nie są dostępne.

Dane na temat stosowania berotralstatu u chorych o masie ciała <40 kg nie są dostępne. Należy unikać stosowania berotralstatu u tych chorych.

Wydłużenie odstępu QT

U chorych z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić zwiększone stężenie berotralstatu w surowicy, które wiąże się z ryzykiem wydłużenia odstępu QT. Należy unikać stosowania berotralstatu u tych chorych.

Chorzy z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek mogą być narażeni na ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QT. Zaleca się unikanie stosowania berotralstatu u tych chorych. Jeśli zastosowanie leczenia jest konieczne, należy rozważyć odpowiednie monitorowanie chorego (np. EKG).

Dane na temat stosowania berotralstatu u chorych z niezależnymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, takimi jak zaburzenia gospodarki elektrolitowej, występujące już wydłużenie odstępu QT (nabyte lub rodzinne), podeszły wiek lub jednocześnie stosowanie produktów leczniczych powodujących wydłużenie odstępu QT, nie są dostępne. Zaleca się unikanie stosowania berotralstatu u tych chorych. Jeśli zastosowanie leczenia jest konieczne, należy rozważyć odpowiednie monitorowanie chorego (np. EKG).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na berotralstat

Cyklosporyna, która jest inhibitorem P-gp i BCRP, powoduje wzrost maksymalnego stężenia (C_{max}) berotralstatu w stanie stacjonarnym o 25% i wartości pola pod krzywą (AUC) zależności stężenia leku we krwi od czasu o 55%. Ekspozycja na berotralstat może być zwiększona w przypadku jednoczesnego podawania inhibitorów glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka piersi (BCRP), ale nie jest konieczne dostosowanie dawki. W przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami P-gp i BCRP zaleca się ściśle monitorowanie chorego pod kątem zdarzeń niepożądanych.

Berotralstat jest substratem P-gp i BCRP. Induktory P-gp i BCRP (np. ryfampicyna, ziele dziurawca) mogą zmniejszać stężenie berotralstatu w osoczu, prowadząc do zmniejszenia jego skuteczność. Nie zaleca się stosowania induktorów P-gp i berotralstatu.

Wpływ berotralstatu na inne produkty lecznicze

Berotralstat jest umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 powodującym zwiększenie wartości C_{max} i AUC podawanego doustnie midazolamu odpowiednio o 45% i 124% oraz wartości C_{max} i AUC amlodypiny odpowiednio o 45% i 77%. Jednoczesne podawanie może zwiększać stężenie innych leków, które są substratami CYP3A4. Należy zapoznać się z ChPL jednocześnie stosowanych leków, które są głównie metabolizowane przez CYP3A4, a zwłaszcza leków o wąskim indeksie terapeutycznym (np. cyklosporyna, fentanyl). Może być wymagane dostosowanie dawki tych leków.

Berotralstat jest umiarkowanym inhibitorem CYP2D6 powodującym zwiększenie wartości C_{max} i AUC dekstrometorfanu odpowiednio o 196% i 177% oraz wartości C_{max} i AUC dezypraminy odpowiednio o 64% i 87%. Jednoczesne podawanie może zwiększać ekspozycję na inne leki, które są substratami CYP2D6. Należy zapoznać się z ChPL jednocześnie stosowanych leków,

które są głównie metabolizowane przez CYP2D6, a zwłaszcza leków o wąskim indeksie terapeutycznym (np. tiorydazyna, pimozyd) lub w przypadku których zalecane jest monitorowanie leczenia (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne). Może być wymagane dostosowanie dawki tych leków.

Berotralstat jest słabym inhibitorem CYP2C9 powodującym zwiększenie wartości C_{max} i AUC tolbutamidu odpowiednio o 19% i 73%. W przypadku jednoczesnego stosowania leków, które są głównie metabolizowane przez CYP2C9 (np. tolbutamid), nie jest zalecane dostosowanie dawki). Wpływ berotralstatu na przekształcenie dezogestrelu w etonogestrel (aktywny metabolit) z udziałem CYP2C9 był nieistotny. W przypadku jednoczesnego stosowania dezogestrelu nie jest zalecane dostosowanie dawki.

Berotralstat nie jest inhibitorem CYP2C19, ponieważ wartości C_{max} i AUC omeprazolu wzrastały jedynie odpowiednio o 21% i 24%. W przypadku jednoczesnego stosowania leków, które są głównie metabolizowane przez CYP2C19 (np. omeprazol), nie jest zalecane dostosowanie dawki.

Berotralstat jest słabym inhibitorem P-gp powodującym zwiększenie wartości C_{max} i AUC substratu P-gp, digoksyny, odpowiednio o 58% i 48%. Należy zapoznać się z ChPL jednocześnie stosowanych leków, które są substratami P-gp, a zwłaszcza leków o wąskim indeksie terapeutycznym (np. digoksyna) lub w przypadku których zalecane jest monitorowanie leczenia (np. dabigatran). Może być wymagane dostosowanie dawki tych leków.

Berotralstat, jako umiarkowany inhibitor CYP3A4, może zwiększać stężenie doustnych leków antykoncepcyjnych metabolizowanych przez CYP3A4. Jednoczesne podawanie berotralstatu z dezogestrellem zwiększało AUC etonogestrelu (aktywnego metabolitu) o 58%, nie miało to wpływu na C_{max} . Wpływ berotralstatu na przekształcenie dezogestrelu w etonogestrel z udziałem CYP2C9 był nieistotny. W przypadku jednoczesnego stosowania dezogestrelu nie jest zalecane dostosowanie dawki.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w czasie stosowania berotralstatu i co najmniej przez miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki. Berotralstat

nie jest zalecany u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania berotralstatu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające. Berotralstat nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie berotralstatu do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Orladeyo®, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu na płodność.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Orladeyo® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Szczególne grupy chorych

Osoby w podeszłym wieku

U chorych w wieku powyżej 65 lat nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Zaburzenia czynności nerek

U chorych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki. U chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wskazane jest unikanie stosowania berotralstatu. Jeśli zastosowanie leczenia jest konieczne, należy rozważyć odpowiednie monitorowanie chorego (np. EKG).

Dane kliniczne na temat stosowania berotralstatu u chorych na schyłkową niewydolnością nerek, którzy wymagają hemodializy, nie są dostępne. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania berotralstatu u chorych na schyłkową niewydolnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

U chorych z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawki. Należy unikać stosowania berotralstatu u chorych z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy B lub C w skali Childa-Pugha).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności berotralstatu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne.

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Orladeyo® oceniano w badaniach klinicznych w podgrupie 28 nastoletnich chorych w wieku od 12 do <18 lat o masie ciała co najmniej 40 kg. Profil bezpieczeństwa był zbliżony do tego obserwowanego u osób dorosłych.

12.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Najczęściej zgłaszano ból brzucha (we wszystkich obszarach, zgłaszany przez 21% chorych), biegunkę (zgłaszana przez 15% chorych) i ból głowy (zgłaszany przez 13% chorych). Zdarzenia dotyczące przewodu pokarmowego były zgłaszane przede wszystkim w czasie pierwszych 1-3 miesięcy stosowania produktu leczniczego Orladeyo® i ustępowały bez podania innych produktów leczniczych, równocześnie kontynuując stosowanie produktu leczniczego Orladeyo®. Prawie wszystkie przypadki (98-99% przypadków) bólu brzucha i biegunki miały charakter łagodny lub umiarkowany.

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Orladeyo®.

Tabela 58.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Orladeyo®

	Berotralstat	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy*	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha**, biegunka***	Bardzo często
	Wymioty, refluks żołądkowo-przełykowy, wzdęcia	Często
	Nudności	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często
Badania diagnostyczne^	Wzrost aktywności AIAT, wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)	Często

*w tym działania takie jak ból głowy, zatokowy ból głowy

**w tym działania takie jak ból brzucha, dyskomfort w obrębie brzucha, ból w górnej części brzucha, ból w dolnej części brzucha, dyskomfort w nadbrzuszu, tkliwość brzucha

***w tym działania takie jak biegunka, luźne stolce, częste oddawanie stolca

^u niektórych chorych, głównie u tych, którzy w czasie 14 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Orladeyo® przerwali leczenie androgenami, obserwowano podwyższone wyniki badań czynnościowych wątroby, które zwykle poprawiały się podczas kontynuacji leczenia berotralstatem lub po przerwaniu leczenia. Należy unikać nagłego odstawiania androgenów bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Orladeyo®.

12.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

W dokumencie FDA wydanym w 2024 roku zamieszczono informację, że stosowanie berotralstatu u chorych na HAE może być związane z ryzykiem wystąpienia przedstawionych poniżej działań niepożądanych.

Zdarzenia niepożądane związane z żołądkiem i jelitami

Ból brzucha, wymioty i biegunka, występowały częściej u chorych otrzymujących berotralstat w dawce 150 mg w porównaniu z berotralstatem w dawce 110 mg lub placebo. Reakcje te na ogół występowały wcześniej po rozpoczęciu leczenia berotralstatem, z czasem stawały się coraz rzadsze i zazwyczaj ustępowały samoistnie. Żaden chory w grupie otrzymującej berotralstat w dawce 150 mg nie przerwał leczenia z powodu działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego; w grupie stosującej berotralstat w dawce 150 mg 1 chory przerwał leczenie.

Pozostałe zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane o zwiększonej częstości wśród chorych leczonych berotralstatem w porównaniu do placebo obejmowały także ból głowy (odpowiednio 9% i 5% chorych), zmęczenie (odpowiednio 6% i 3% chorych) i wzdęcia (odpowiednio 6% i 3% chorych).

Wysypkę plamisto-grudkową zgłaszano u mniej niż 1% chorych leczonych berotralstatem. Wysypka ustąpiła, także u osób, które kontynuowały stosowanie leku.

12.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC

Na stronach internetowych *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków* oraz w bazie VigiAccess uruchomionej przez Światową Organizację Zdrowia odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania berotralstatu w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazach ADRReports oraz WHO należały zdarzenia z kategorii: zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne, zaburzenia układu nerwowego oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

Tabela 59.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych berotralstatu

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReports (data zbierania danych: 13.07.2025 r.)	
Zaburzenia żołądka i jelit	60
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	49
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	39
Zaburzenia układu nerwowego	25
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	24
Baza WHO (data zbierania danych: 13.07.2025 r.)	
Zaburzenia żołądka i jelit	311

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	200
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	122
Zaburzenia układu nerwowego	111
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	66

Data wyszukiwania: 14.07.2025 r.

Źródło: opracowanie własne na podstawie WHO UMC 2025 i ADRReports 2025

13. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy HTA:

- zidentyfikowano tylko jedno badanie RCT dla berotralstatu (*APeX-2*) spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy. Należy jednak podkreślić, że oceniana jednostka chorobowa należy do chorób rzadkich i dostępna baza dowodowa podobnie jak w przypadku innych chorób rzadkich jest ograniczona (szczególnie w przypadku leków sierocych jakim jest BER);

w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących BER względem komparatora (LAN). W związku z powyższym podjęto próbę wykonania pośredniego. Duża heterogeniczność randomizowanego badań dla BER (*APeX-2*) oraz LAN (*HELP*) uniemożliwiła jednak wykonanie wiarygodnego porównania pośredniego tych opcji terapeutycznych (poprzez wspólną referencję).

- w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla BER, nie odnaleziono badań RWE kwalifikujących się do włączenia do niniejszej analizy, umożliwiających ocenę skuteczności praktycznej BER w populacji docelowej. Odnaleziono jednak publikację *Ahuja 2023* oraz *ab. konf. Tachdjian 2024*, w których przedstawiono dane z rzeczywistej praktyki klinicznej. Publikacje te, nie kwalifikowały się do włączenia do niniejszej analizy ze względu na metodykę badania (list do redakcji / abstrakt konferencyjny), jednak w celach poglądowych zostały one dodatkowo przedstawione w ramach analizy uzupełniającej;
- w badaniu *APeX-S* nie zdefiniowano kryterium włączenia do badania odnośnie początkowej liczby napadów HAE (do badania włączani byli chorzy, którzy brali udział w badaniu *APeX-2* lub tacy, którzy w opinii badacza, mogli odnieść korzyści z leczenia BER);

- w badaniu *APeX-S*, w momencie przystąpienia do leczenia BER, chorzy mogli kontynuować również leczenie za pomocą innych terapii profilaktycznych (C1-INH, kwas traneksamowy, lanadelumab), jeśli w opinii badacza było to dla chorego korzystne klinicznie³¹.

Dodatkowo autorzy badań *APeX-2* i *APeX-S* wskazują na następujące ograniczenia badań:

Badanie *APeX-2*:

- stosunkowo niewielka liczba chorych w grupach (szczególnie w grupach chorych, którzy zmienili leczenie z BSC na BER w 2. i 3. części badania);
- mimo skuteczności BER w redukcji częstości występowania napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych z HAE-C1-INH ogółem, badanie nie dostarcza jednoznacznych informacji na temat identyfikacji konkretnych podgrup chorych z HAE-C1-INH, którzy odnoszą najlepsze korzyści z leczenia BER;
- ograniczona możliwość ilościowego określenia wpływu BER na efekty leczenia ze względu na małą wielkość próby, zaobserwowany efekt placebo i dużą zmienność wyników zgłaszanych przez chorych w części 2. badania;
- w 3. części badania, po 96. tyg. leczenia, 40 chorych przerwało udział w badaniu ze względu na dostępność BER na rynku;
- testowanie hipotez i analizy statystyczne nie zostały wstępnie określone w protokole dla 3. części badania. Dla części 2. i 3. badania przeprowadzono jedynie analizy opisowe;
- brak selekcji chorych z lżejszym przebiegiem HAE, którzy dobrze reagują na badany lek w długoterminowej, otwartej fazie badania (3. część), wynikająca z rezygnacji z udziału w badaniu chorych, u których wystąpiły problemy z tolerancją lub ograniczona skuteczność BER;
- zaobserwowany efekt placebo w pomiarach dotyczących jakości życia.

³¹ w protokole do badania *APeX-S*, zawarto szczegółowe zalecenia dotyczące czasu przerywania dotychczasowej terapii profilaktycznej (terapia androgenami musiała być przerywana co najmniej na 28 dni przed podaniem pierwszej dawki BER)

Badanie APeX-S

- chorzy byli centralnie przydzielani do leczenia, a nie randomizowani, co wprowadza dysproporcje w charakterystyce chorych między grupami w zakresie różnic w lokalnych schematach leczenia, takich jak wcześniejsza terapia profilaktyczna;
- brak obliczeń dotyczących początkowych wskaźników napadów, ponieważ głównym celem tego badania była ocena bezpieczeństwa. Chorzy mogli zostać włączeni do badania bezpośrednio z poprzedniego badania BER (tj. APeX-2), podczas gdy chorzy nieleczeni nie musieli ukończyć prospektywnego okresu wstępnego w celu pomiaru początkowego wskaźnika częstości napadów;
- badanie nie miało charakteru porównawczego (wyniki nie były porównywane z komparatorem).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

14. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia berotralstatem względem braku długoterminowego leczenia profilaktycznego oraz względem lanadelumabu w populacji chorych z HAE.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie randomizowane, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BER 150 mg względem BSC – 1. część badania *APeX-2* (publikacja *Zuraw 2021*). W 2. i 3. części badania *APeX-2* (publikacje *Wedner 2021* oraz *Kiani-Alikhan 2024*), oceniono długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo BER w ramach otwartej fazy przedłużenia badania.

W wyniku przeglądu dla interwencji odnaleziono również jedno otwarte, nierandomizowane badanie *APeX-S*, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BER w dawce 150 mg. Wyniki badania *APeX-S* zostały uzupełnione o dodatkowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w podgrupach chorych (badanie *Riedl 2024*).

W wyniku przeglądu systematycznego dla interwencji nie odnaleziono badań RWE, kwalifikujących się do włączenia do niniejszej analizy, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo BER. Analizę uzupełniono jednak o dodatkowe wyniki z rzeczywistej praktyki klinicznej przedstawione w publikacjach *Ahuja 2023* i *ab. konf. Tachdjian 2024*.

W wyniku przeglądu dla BER nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z komparatorem – lanadelumabem. W związku z powyższym, zdecydowano o przeprowadzeniu przeglądu systematycznego dla komparatora, celem oceny wykonalności porównania pośredniego przez wspólną referencję PLC (BSC). W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno randomizowane badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo LAN względem BSC – badanie *HELP* (publikacja *Banerji 2018*). W wyniku przeprowadzonej oceny homogeniczności randomizowanych badań *APeX-2* i *HELP*, stwierdzono, że wykonanie wiarygodnego porównania pośredniego BER vs LAN nie jest możliwe, ze względu na różnice między badaniami dotyczące m.in. charakterystyki chorych oraz okresu obserwacji.



Dokonano również oceny BER w zakresie stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowego bezpieczeństwa.

14.1. Ocena skuteczności

Ocena skuteczności BER względem BSC w badaniu APeX-2 (1. część badania) – porównanie bezpośrednie

Ocenę skuteczności BER względem BSC w 1. części badania APeX-2 przeprowadzono dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tyg.

W zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (wskaźnik napadów HAE w czasie 24 tyg.) BER w dawce 150 mg wykazał istotną statystycznie przewagę nad BSC – po 24 tyg. wskaźnik napadów HAE wyniósł 1,31 w grupie BER oraz 2,35 w grupie BSC. Skuteczność BER została także potwierdzona w okresie leczenia, w którym stężenie substancji osiągnęło stabilny poziom (dzień 8.- dzień 168.) – w zakresie redukcji wskaźnika napadów wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść BER.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że BER w dawce 150 mg jest skuteczny w zakresie redukcji wskaźnika napadów, niezależnie od początkowej wartości wskaźnika (≥ 2 lub ≤ 2 napadów) – w obydwu podgrupach chorych, BER wykazał istotną statystycznie przewagę nad BSC. Dodatkowo, w badaniu wykazano, że ryzyko wystąpienia napadów HAE w obrębie jamy brzusznej, narządów obwodowych oraz krtani w grupie BER 150 mg jest niższe o odpowiednio 56%, 58% oraz 63% w porównaniu z BSC.

Warto również zaznaczyć, że w badaniu APeX-2 raportowano istotną statystycznie przewagę BER nad BSC w zakresie odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako redukcja wskaźnika napadów o $\geq 50\%$ oraz o $\geq 70\%$. Redukcję wskaźnika napadów o $\geq 50\%$ w grupie BER osiągnęło ponad 57% chorych, natomiast u połowy chorych leczonych BER raportowano redukcję wskaźnika napadów o $\geq 70\%$.

Wyniki przeprowadzonej analizy eksploracyjnej wykazały również, że BER jest skuteczny w zakresie redukcji wskaźnika napadów wymagających leczenia ratunkowego oraz redukcji częstości stosowania leczenia ratunkowego – dla obydwu punktów końcowych raportowano istotną statystycznie przewagę BER w dawce 150 mg nad BSC.

Berotralstat w dawce 150 mg był skuteczny także w zakresie redukcji liczby dni z objawami obrzęku naczynioruchowego. W czasie 24. tyg. badania, średni stosunek liczby dni z objawami obrzęku naczynioruchowego do liczby dni, w których chorzy otrzymywali leczenie w grupie BER był istotnie statystycznie niższy w porównaniu z BSC – odpowiednio 0,119 w grupie BER vs 0,197 w grupie BSC. Dodatkowo, w grupie leczonej BER objawy trwały średnio ok. 10 dni krócej niż w grupie kontrolnej.

W badaniu APeX-2 ocenie poddano także jakość życia ocenianą w kwestionariuszu AE-QoL oraz TSQM. Poprawę wyniku w kwestionariuszu AE-QoL u chorych leczonych BER raportowano dla każdej z ocenianych domen kwestionariusza AE-QoL. Z kolei średnia redukcja (poprawa) całkowitego wyniku w kwestionariuszu AE-QoL była o ok. 5 punktów większa w grupie BER względem BSC i o ponad 2-krotnie większa niż określona MCID. W kwestionariuszu TSQM istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść BER raportowano dla domen ogólnego zadowolenia oraz skuteczności leczenia.

Długoterminowa ocena skuteczności BER w badaniu APeX-2 (2. i 3. część badania)

W 2. i 3. części badania APeX-2 oceniono skuteczność leczenia BER odpowiednio w czasie 48 i 96 tyg.

BER w dawce 150 mg wykazał również długoterminową skuteczność w zakresie redukcji wskaźnika napadów, ocenianą w 48 oraz 96 tyg. leczenia. Średni wskaźnik napadów w grupie BER 150 mg → BER 150 mg, zmniejszył się z 3,06 napadów na początku badania do 1,06 napadów w 48. tyg. Z kolei w grupie chorych, która w 24. tyg. zmieniła leczenie z BSC na BER, średni wskaźnik napadów HAE zmniejszył się z 2,83 na początku badania do 0,57 w 48 tyg. Do 96. tyg. badania, średni wskaźnik napadów HAE utrzymywał się na względnie niezmiennym poziomie zarówno w grupie BER 150 mg → BER 150 mg jak i BSC → BER 150 mg.

Liczba dni wolnych od napadów HAE w okresie obserwacji 48-240 dni, stanowiła ponad 93% wszystkich dni zarówno w grupie BER 150 mg → BER 150 mg jak i BSC → BER 150 mg.

W 2. i 3. części badania, raportowano również dalszą poprawę wyniku w kwestionariuszu AE-QoL oraz TSQM w grupie BER 150 mg → BER 150 mg oraz BSC → BER 150 mg.

Warto zaznaczyć, że aż 67% chorych leczonych BER 150 mg, osiągnęło istotną klinicznie poprawę wyniku w kwestionariuszu AE-QoL w 48 tyg. W 96. tyg. leczenia istotną statystycznie poprawę wyniku w grupie BER 150 mg → BER 150 mg względem wartości początkowych

raportowano dla wszystkich domen kwestionariusza AE-QoL. Z kolei w grupie BSC → BER 150 mg poprawę wyniku względem BSC w 96 tyg. raportowano dla wszystkich domen kwestionariusza AE-QoL. W 96. tyg. leczenia, zarówno w grupie BER 150 mg → BER 150 mg jak i BSC → BER 150 mg raportowano istotną klinicznie poprawę całkowitego wyniku w kwestionariuszu AE-QoL odpowiednio względem wartości początkowych oraz względem BSC.

W 48. tyg. badania, w grupie chorych BSC → BER 150 mg, raportowano poprawę względem wartości początkowych w domenie ogólnego zadowolenia w kwestionariuszu TSQM. Z kolei w czasie 96 tyg. leczenia, poprawę wyniku w kwestionariuszu TSQM raportowano dla wszystkich ocenianych domen zarówno w grupie BSC → BER 150 mg, jak i BER 150 mg → BER 150 mg.

Długoterminowa ocena skuteczność BER w badaniu APeX-S

Badanie APeX-S wykazało, że leczenie BER w dawce 150 mg przez 96 tyg. prowadzi do klinicznie istotnej i trwałej redukcji częstości wskaźnika napadów HAE. Średnie miesięczne częstości napadów HAE zmniejszyły się z 1,08 w pierwszych 6 miesiącach leczenia do 0,69 napadów/miesiąc, a w drugim roku leczenia uległ dalszej redukcji do 0,59 napadów/miesiąc.

Berotralstat poprawił jakość życia i satysfakcję z leczenia, co oceniano na podstawie kwestionariusza AE-QoL. Istotne klinicznie różnice w AE-QoL (redukcja wyniku o ≥ 6 punktów) zaobserwowano już po 4 tygodniach leczenia. Średnia redukcja wyniku względem wartości początkowych wyniosła w tym okresie obserwacji -10,3 (SEM: 1,08) pkt. Redukcja wyniku względem wartości początkowych po 96 tyg. leczenia wyniosła -17,4 (SEM: 2,29) pkt. Dodatkowo, wyniki wszystkich poszczególnych domen kwestionariusza AE-QoL uległy znaczącej redukcji o co najmniej 11 punktów względem wartości początkowych po 96 tyg. leczenia.

Odsetek dni wolnych od objawów HAE w grupie BER 150 mg wynosił 93,7%.



Analiza bezpieczeństwa BER w 24. tyg. badania wykazała, że wystąpienie ≥ 1 TEAE raportowano u podobnego odsetka chorych w obydwu grupach – odpowiednio 85% w grupie BER oraz ok. 77% w grupie BSC. Wystąpienie TEAE stopnia 3. lub 4. raportowano jedynie u 1 chorego w grupie BER i u 4 chorych w grupie BSC. W czasie 24 tyg. badania nie raportowano istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami dla TEAE związanych z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi w obrębie jamy brzusznej. Dodatkowo, wszystkie TEAE związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi w obrębie jamy brzusznej miały łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia. Co istotne, w grupie BER w czasie 24. tyg. nie raportowano

wystąpienia żadnego TESAE, podczas gdy w grupie chorych przyjmujących BSC zgłoszono wystąpienie 3 TESAE.

Najczęstsze TEAE (występujące u $\geq 10\%$ chorych w grupie) dotyczyły zdarzeń z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń żołądka i jelit oraz zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej. Istotne statystycznie różnice na niekorzyść interwencji badanej raportowano jedynie dla dwóch TEAE (wymioty i biegunka), natomiast dla pozostałych TEAE różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa BER w badaniu APeX-2 (2. i 3. część badania)

W czasie 48 i 96 tyg. wystąpienie ≥ 1 TEAE raportowano odpowiednio u 95,0% chorych w grupie BER 150 mg $\rightarrow$ BER 150 mg i u ok. 71% chorych w grupie BSC $\rightarrow$ BER 150 mg oraz u około 77% chorych w grupie BER 150 mg $\rightarrow$ BER 150 mg i u około 79% chorych w grupie BSC $\rightarrow$ BER 150 mg. Większość raportowanych TEAE miała stopień nasilenia łagodny lub umiarkowany (TEAE o stopniu nasilenia 3. lub 4. raportowano jedynie u 4 chorych w 2. części badania oraz u 5 chorych w 3. części badania). W czasie 48 tyg. badania, TESAE raportowano jedynie u 2 chorych, natomiast w okresie obserwacji 48-240 tyg. jedynie u 3 chorych (zdarzenia te uznano za niezwiązane z badanym lekiem). Niska była również częstość występowania TEAE prowadzących do przerwania leczenia, które wystąpiły jedynie u 3 chorych w czasie 48. tyg. badania oraz u 2 chorych w okresie 48-240 tyg. badania.

Najczęstsze TEAE w czasie 48 tyg. i w okresie 48-240 tyg. były zgodne ze zdarzeniami zaobserwowanymi w 1. części badania APeX-2 i obejmowały TEAE z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń żołądka i jelit oraz zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej. W 2. części badania najczęściej raportowano występowanie zakażeń górnych dróg oddechowych (około 53% chorych w grupie BER 150 mg $\rightarrow$ BER 150 mg), natomiast w 3. części badania najczęstszym TEAE było zapalenie nosogardła (około 27% chorych w grupie BER 150 mg $\rightarrow$ BER 150 mg).

W okresie obserwacji 48-240 tyg. częstość występowania TEAE związanych z badanym lekiem była niska – poszczególne zdarzenia raportowano u nie więcej niż u 2 chorych w danej grupie.

Niska była również częstość występowania nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych – raportowano je jedynie u 4 chorych w 3. części badania.

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa BER w badaniu APeX-S

Berotralstat był dobrze tolerowany, a raportowane TEAE miały najczęściej łagodny/umiarkowany stopień nasilenia i charakter przejściowy. W grupie BER 150 mg tylko 3,8% chorych doświadczyło zdarzeń niepożądanych o 3. lub 4. stopniu nasilenia związanych z badanym lekiem, natomiast około 10% chorych całkowicie przerwało leczenie z powodu TEAE. Ciężkie TEAE raportowano u pojedynczych chorych. Najczęściej raportowanymi TEAE do 240 tyg. badania (występujące u >10% chorych) były zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych (zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardła), zaburzeń żołądka i jelit (ból brzucha, biegunka) oraz zaburzeń układu nerwowego (ból głowy).

[Redacted text block]

14.3. Uzupełniająca analiza skuteczności i bezpieczeństwa BER

W ramach uzupełniającej analizy skuteczności przedstawiono wyniki badań RWE z publikacji *Ahuja 2023 i ab. konf. Tachdjian 2024*. Badania te nie kwalifikowały się do włączenia do niniejszej analizy, jednak w związku z ograniczonymi danymi z rzeczywistej praktyki klinicznej, zdecydowano o dodatkowym przedstawieniu danych z tych badań. W ramach uzupełniającej oceny skuteczności przedstawiono również analizę *post-hoc* badania APeX-S (*Riedl 2024*) w populacji chorych, którzy zmienili leczenie z LAN na BER.

Uzupełniająca analiza skuteczności BER (publikacje *Ahuja 2023*, *ab. konf. Tachdjian 2024* oraz *Riedl 2024*)

Analiza danych RWE z publikacji *Ahuja 2023*, potwierdziła skuteczność BER przedstawioną w badaniach klinicznych. W badaniu raportowano istotną statystycznie różnicę w zakresie redukcji liczby napadów HAE w czasie 6 miesięcy leczenia BER w porównaniu z wartościami początkowymi. Redukcja w liczbie napadów HAE wyniosła odpowiednio 51,9% w pierwszych trzech miesiącach leczenia oraz 64,9% w kolejnych trzech miesiącach leczenia względem wartości przez rozpoczęciem leczenia BER. Dodatkowo, zgłoszono również istotną statystycznie poprawę w wynikach testu AECT. Poprawie uległo również nasilenie objawów u chorych, zarówno w czasie 1-3 mies. jak i 4-6 mies. po rozpoczęciu leczenia BER.

Dane RWE z *ab. konf. Tachdjian 2024* wykazały, że berotralstat istotnie statystycznie przyczynia się do redukcji częstości napadów choroby u osób z ≥ 2 napadami/mies.) w wywiadzie. W podgrupie z ≥ 5 napadami/mies. redukcja wskaźnika napadów wyniosła -6,20 napadu/mies. po 12 miesiącach i -6,37 napadu/mies. po 18 miesiącach leczenia BER ($p < 0,001$). W podgrupie z 2-4 napadami redukcja wskaźnika wyniosła odpowiednio -1,45 napadu/mies. oraz -1,61 napadu/mies. ($p < 0,001$). U chorych, u których napady raportuje się rzadziej (≤ 1 /mies.), leczenie BER pozwoliło na utrzymanie niskiej częstości napadów.

Dodatkowa analiza post-hoc w publikacji *Riedl 2024*, wykazała, że leczenie BER było skuteczne w zakresie redukcji częstości napadów HAE niezależnie od wcześniejszej profilaktyki. Chorzy, którzy zmienili leczenie z LAN podawanego podskórnie na BER w dawce 150 mg, doświadczali niskiej częstości napadów ($\leq 0,5$ napadów na miesiąc). Średni wskaźnik napadów oceniany u 21 chorych, którzy zmienili leczenie z LAN na BER wyniósł 0,1 po 1. miesiącu leczenia BER – niski wskaźnik napadów utrzymywał się także do 12. miesiąca leczenia. Warto zaznaczyć, że chorzy, którzy zmienili leczenie z LAN na BER, byli wolni od napadów przez 98% dni w czasie 12 miesięcy leczenia.

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa BER (publikacje *Ahuja 2023* oraz *Riedl 2024*)

Zgłaszane przez chorych zdarzenia niepożądane w badaniu *Ahuja 2023*, były zbieżne z profilem bezpieczeństwa BER przedstawionym w badaniach klinicznych. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych należały AE występujące w obrębie jamy brzusznej, tj. skurcze, nudności, biegunka, wymioty oraz bóle głowy. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych była łagodna lub ustąpiła w czasie sześciomiesięcznego okresu obserwacji.

W czasie badania APeX-S (publikacja Riedl 2024) w grupie chorych, którzy zmienili leczenie z LAN na BER żaden chory nie doświadczył ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem BER. Wśród chorych zmieniających leczenie LAN na BER, TEAE o stopniu nasilenia 3. lub 4. raportowano u 1 chorego, przy czym zdarzenie to nie było związane z leczeniem.

14.4. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa dla BER wykorzystano dane pochodzące z ChPL Orladeyo®, dokumentu FDA 2024 oraz baz danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków ADRReports i WHO UMC. Ocenę stosunku korzyści do ryzyka przeprowadzono na podstawie dokumentów EMA EPAR 2021, EMA EPAR 2023, EMA EPAR 2023a oraz EMA RMP 2021.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Orladeyo® wskazano, że najczęstsze działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych dla BER obejmowały: ból brzucha (we wszystkich obszarach, zgłaszany przez 21% chorych), biegunkę (zgłaszana przez 15% chorych) i ból głowy (zgłaszany przez 13% chorych). Prawie wszystkie zdarzenia (98-99%) dotyczące bólu brzucha i biegunki miały charakter łagodny lub umiarkowany.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazach ADRReport oraz WHO UMC wśród chorych otrzymujących produkt leczniczy Orladeyo® należały zdarzenia z kategorii: zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz zaburzenia układu nerwowego.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka przedstawiona w dokumentach EMA, wykazała, że berotralstat jest skuteczną, bezpieczną i dobrze tolerowaną terapią przez chorych na HAE. Ogólny stosunek korzyści do ryzyka stosowania berotralstatu w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom HAE został oceniony w dokumentach EMA jako pozytywny.

14.5. Wnioski

Analiza skuteczności berotralstatu względem BSC wykazała znamienne przewagę BER dla kluczowych efektów zdrowotnych (m.in. redukcji wskaźnika napadów HAE). W wyniku analizy profilu bezpieczeństwa BER wykazano, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z BSC jest porównywalna. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Mając na uwadze korzyści wynikające z zastosowania BER i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników oraz biorąc pod uwagę, że BER jest jedynym dostępnym doustnym inhibitorem kalikreiny osoczowej, stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie berotralstatu w praktyce klinicznej.

15. Dyskusja

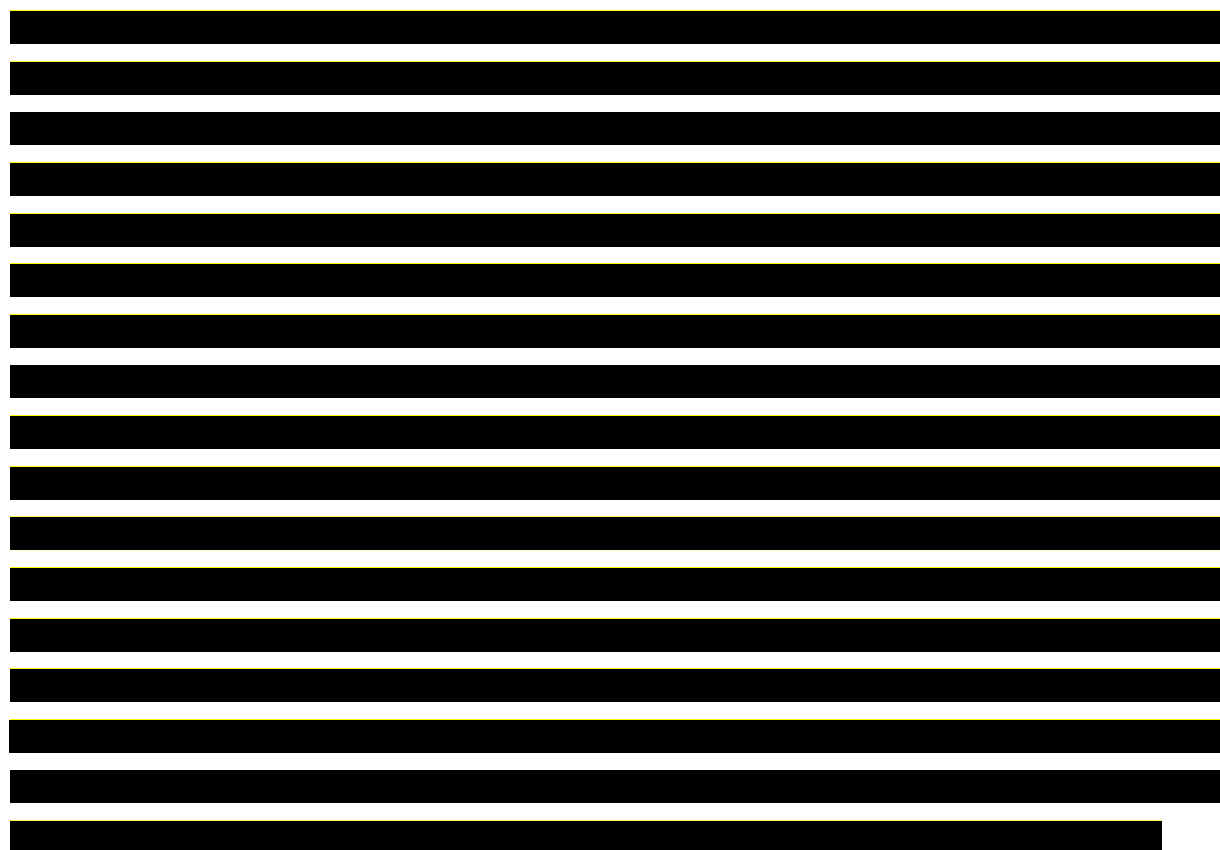
Wrodzony obrzęk naczynioruchowy charakteryzuje się występowaniem nawracających, nieprzewidywalnych epizodów obrzęku, które mogą być bolesne, zmieniające wygląd lub nawet potencjalnie zagrażające życiu [Lumry 2020]. Napady HAE mają istotny wpływ na jakość życia i codzienną aktywność chorych zarówno w czasie ich trwania, jak i pomiędzy nimi. Chorzy odczuwają znaczny strach lub niepokój w oczekiwaniu na kolejny napad, a wielu chorych z HAE cierpi na depresję i/lub odczuwa nadmierny lęk. Ponadto choroba utrudnia aktywność zawodową i funkcjonowanie społeczne oraz stanowi duże obciążenie dla opiekunów chorych [Caballero 2014, Lumry 2010, Lumry 2020].

Przedmiot niniejszego wniosku stanowi objęcie refundacją produktu leczniczego Orladeyo® (berotralstat) w ramach *Programu Lekowego B.122. „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)”*. Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego do leczenia berotralstatem mają być kwalifikowani chorzy w wieku ≥ 12 r.ż. z rozpoznaniem HAE i udokumentowanym częstym występowaniem ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego – minimum 6 ataków z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

Zgodnie z aktualnym *Obwieszczeniem MZ*, w Polsce ze środków publicznych w długoterminowej profilaktyce napadów HAE finansowany jest jeden lek – lanadelumab. W związku z powyższym, jako komparator dla berotralstatu w populacji docelowej wskazano lanadelumab.

Wiarygodność wewnętrzną analizy, oznaczającą stopień w jakim wyniki badania są wolne od błędu systematycznego, oceniono na podstawie jakości włączonych badań, poprawności przeprowadzonego porównania (odpowiednia metodyka analizy zapewniająca wiarygodne i niezaburzone wnioskowanie oraz prawidłowa analiza statystyczna) oraz na podstawie spójności wewnętrznej wniosków w zakresie poszczególnych punktów końcowych. Wyniki niniejszej analizy dla porównania BER vs BSC zostały oparte na podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu *APeX-2*. Dla tego badania przeprowadzono ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w *Cochrane Handbook*, w wyniku której zdefiniowano to ryzyko jako niskie. Ponadto badanie *APeX-2* uzyskało maksymalną liczbą punktów w skali Jadad.

W związku z brakiem dostępności badań bezpośrednio porównujących BER z LAN przeprowadzono przegląd systematycznych dla komparatora, w celu zidentyfikowania badań dla LAN umożliwiających wykonanie porównania pośredniego poprzez wspólną referencję PLC (BSC). W wyniku przeglądu dla komparatora zidentyfikowano randomizowane badanie *HELP*, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo LAN vs PLC (BSC). Również dla tego badania przeprowadzono ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook – ryzyko określono jako niskie. W celu oceny wykonalności porównania pośredniego poprzez wspólną referencję, przeprowadzono ocenę homogeniczności badań *APeX-2* oraz *HELP*. Badania porównano m.in. w zakresie danych demograficznych chorych, kryteriów włączenia i wyłączenia chorych z badania, kryteriów rozpoznania napadu HAE czy definicji głównych punktów końcowych. W wyniku przeprowadzonej oceny stwierdzono znaczną heterogeniczność między randomizowanymi badaniami *APeX-2* i *HELP* a wykonanie porównania pośredniego poprzez wspólną referencję uznano za obarczone zbyt dużym błędem a w związku z tym niemożliwe do wykonania.



W dokumencie technicznym NICE wskazano, że w przypadku dostosowania populacji w analizie MAIC należy dokładnie rozważyć wybór zmiennych, które mają zostać

dopasowane, ponieważ włączenie zbyt wielu zmiennych zmniejsza efektywną wielkość próby. Może to wpłynąć na precyzję oszacowania, a nieuwzględnienie istotnych zmiennych może przyczynić się do błędnego oszacowania efektu leczenia.

[NICE 2016].

Biorąc pod uwagę powyższe wiarygodność wewnętrznej analizy oceniono jako względnie wysoką.

Wiarygodność zewnętrzna analizy została oceniona jako względnie wysoka. W raporcie dla interwencji badanej uwzględniono wyniki pochodzące z randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania APeX-2 oraz jednoramiennego badania APeX-S. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla interwencji nie odnaleziono badań obserwacyjnych kwalifikujących się do włączenia do niniejszej analizy, jednak w ramach analizy uzupełniającej zdecydowano o przedstawieniu danych RWE z publikacji Ahuja 2023 oraz z ab. konf. Tachdjian 2024. Ponadto stwierdzono, iż wyniki uzyskane na podstawie danych z badań klinicznych pokrywają się z wynikami przedstawionymi w badaniach obserwacyjnych, co pozwala wnioskować o ich wysokiej wiarygodności.

Do niniejszej analizy włączono także 1 opracowanie wtórne spełniające kryteria systematyczności Cook (Beard 2022). Na podstawie skali AMSTAR 2, wykazano, że przegląd Beard 2022 charakteryzuje się wysoką jakością. Wnioski wynikające z przeglądu Beard 2022 wskazują na skuteczność stosowania berotralstatu w zapobieganiu napadom HAE. Autorzy przeglądu omawiają również pozytywny wpływ berotralstatu na jakość życia chorych, co może być związane z doustną drogą podania leku, preferowaną przez chorych.

Przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych nie wykazało istnienia żadnego badania klinicznego dla berotralstatu, które zostało zakończone i mogłoby w najbliższym czasie zostać opublikowane wpływając tym samym na zmianę wnioskowania. W związku z tym zasadnym jest określenie ryzyka publication bias na poziomie bardzo niskim.

Wyniki bezpośredniego porównania wskazują na **znamienną statystycznie przewagę berotralstatu w dawce 150 mg względem BSC** w zakresie pierwszorzędnego punktu

końcowego (wskaźnik napadów HAE w czasie 24 tyg.). W badaniu *APeX-2* wykazano, że terapia berotralstatem jest skuteczna w zakresie redukcji wskaźnika napadów, zarówno w grupie chorych o początkowej wartości wskaźnika ≥ 2 jak i < 2 napadów. Co istotne, prawie 60% i 50% chorych leczonych BER 150 mg uzyskuje odpowiedź na leczenie w 24. tyg., zdefiniowaną jako redukcja wskaźnika napadów HAE odpowiednio o $\geq 50\%$ i $\geq 70\%$.

Berotralstat wykazał również skuteczność w ramach długoterminowej oceny – do 240 tyg. obserwacji – w badaniu *APeX-2*. Warto zaznaczyć, że w okresie obserwacji 48 – 240 tyg., $\geq 50\%$ chorych leczonych BER pozostawało wolnych od napadów HAE przez średnio 536 dni (w grupie BER 150 mg) oraz ok. 569 dni (w grupie BSC $\rightarrow$ BER 150 mg) co stanowi odpowiednio 93,1% oraz 96,1% okresu leczenia. Co istotne, berotralstat zapewniał szybkie i trwałe zmniejszenie liczby napadów HAE w czasie 96 tyg. badań *APeX-2* i *APeX-S*. Dodatkowo, ponad połowa chorych leczonych BER, w czasie 24 miesięcy leczenia w badaniu *APeX-2*, nie miała ani jednego napadu HAE. Wskazuje to na skuteczność analizowanej interwencji w zakresie osiągania głównego celu długoterminowej terapii profilaktycznej, jakim jest pełna kontrola choroby i normalizacja życia chorych, rozumiana jako zapobieganie występowaniu napadom HAE.

Oprócz głównego celu długoterminowej terapii profilaktycznej jakim jest redukcja częstości występowania napadów HAE, istotne znaczenie dla chorych ma także ograniczenie konieczności użycia leku ratunkowego w celu przerwania ostrego napadu HAE. Zwiększenie liczby dni wolnych od napadów HAE oraz redukcja liczby napadów wymagających użycia leku ratunkowego przekłada się na mniejsze obciążenie chorych i ich opiekunów (również ekonomiczne) oraz poprawę jakości życia. Na uwagę zasługuje fakt, że berotralstat w dawce 150 mg wykazał istotną statystycznie skuteczność w zakresie redukcji wskaźnika napadów wymagających leczenia ratunkowego względem BSC w czasie 24 tyg. badania *APeX-2*.

Dodatkowo, zmniejszenie częstości przyjmowania leków ratunkowych raportowano już w pierwszych 4 tygodniach leczenia berotralstatem. Redukcję liczby przyjmowanych leków raportowano także w dalszym okresie leczenia – liczba przyjmowanych leków ratunkowych na miesiąc zmniejszyła się z 3,8 na początku leczenia do 0,4 w 24 miesiącu. Dodatkowo, po 96 tyg. leczenia berotralstatem w dawce 150 mg raportowano redukcję częstości stosowania leczenia ratunkowego o aż 88,5% [*APeX-2* (*Kiani-Alikhan 2024*)].

Długoterminowa skuteczność kliniczna berotralstatu została także wykazana w badaniu *APeX-S*. Do badania kwalifikowali się chorzy, którzy byli leczeni berotralstatem w ramach

badania *APeX-2* lub którzy w opinii badacza mogli odnieść korzyść z leczenia BER. Badanie *APeX-S* zostało przeprowadzone na większej i bardziej zróżnicowanej grupie chorych i potwierdza wnioski dotyczące skuteczności BER przedstawione w badaniu *APeX-2*.

Wyniki badań *APeX-2* oraz *APeX-S* wskazują, że berotralstat jest skuteczny w zakresie poprawy jakości życia, ocenianej u chorych w kwestionariuszach AE-QoL i TSQM. W 96. tyg. leczenia, zarówno w grupie chorych leczonych BER 150 mg przez cały okres badań *APeX-2* oraz *APeX-S* jak i w grupie chorych, którzy w 24. tyg. leczenia zmienili terapię z BSC na BER 150 mg w badaniu *APeX-2*, raportowano istotną klinicznie poprawę całkowitego wyniku w kwestionariuszu AE-QoL odpowiednio względem wartości początkowych oraz względem BSC. Z kolei w czasie 96 tyg. leczenia, poprawę wyniku w kwestionariuszu TSQM raportowano dla wszystkich ocenianych domen w obydwu badanych grupach.

Co więcej, o skuteczności berotralstatu świadczą również wyniki odnalezionego badania *Christiansen 2025*³², z którego jednoznacznie wynika, iż u chorych leczonych BER istotnej statystycznie redukcji ulega liczba hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych związanych z obrzękiem naczynioruchowym oraz związanych z napadami HAE. Również częstość stosowania leczenia na żądanie po terapii BER uległa istotnej statystycznie redukcji względem wartości początkowych. Wyniki te pośrednio wskazują na redukcję częstości napadów oraz występowania stanów zagrożenia u chorych i w dodatku pochodzą z oceny rzeczywistej praktyki klinicznej. Szczegółowe wyniki tego badania zaprezentowano jako uzupełnienie analizy w załączniku 16.1.

Analiza bezpieczeństwa w badaniu *APeX-2* wykazała, że stosowanie berotralstatu nie wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych niż w czasie stosowania BSC. Większość TEAE raportowanych w randomizowanej części badania *APeX-2* miały łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia. W długim okresie obserwacji w badaniu *APeX-2* i *APeX-S*, profil bezpieczeństwa berotralstatu był zgodny z raportowanym w krótszym okresie (TEAE miały najczęściej łagodny/umiarkowany stopień nasilenia i charakter przejściowy).

³² Badanie to z uwagi na niespełnienie kryterium punktów końcowych zgodnie z PICOS zostało wykluczone na etapie selekcji pełnych tekstów (w badaniu nie oceniano częstości napadów HAE, a jedynie częstość korzystania z zasobów opieki zdrowotnej związanej z HAE)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Ze względu na charakter choroby, efekty leczenia mogą być widoczne dopiero w długim okresie obserwacji. W przebiegu HAE dochodzi do niekontrolowanych epizodów obrzęku tkanek, często wywołanych przez czynniki takie jak stres czy urazy. Objawy choroby mogą występować sporadycznie lub często i z dużą zmiennością. Ocena skuteczności terapii wymaga zatem długoterminowego monitorowania chorego, ponieważ krótkoterminowe obserwacje mogą nie oddać pełnego obrazu wpływu leczenia, zwłaszcza na jakość życia chorych. Kluczowe jest więc prowadzenie badań w dłuższej perspektywie czasowej, w celu dokładnej oceny wpływu leczenia na występowanie objawów oraz poprawę ogólnego stanu zdrowia.

Ograniczenia i trudności związane z możliwością wykonania porównania pośredniego terapii w leczeniu HAE zostały również zauważone w zidentyfikowanym w ramach niniejszej analizy przeglądzie systematycznym Cochrane (*Beard 2022*). W przeglądzie tym stwierdzono, że rzadkość występowania HAE i obecna baza dowodów uniemożliwiają wyciągnięcie wniosków dotyczących porównawczej skuteczności różnych leków u chorych z HAE.

W związku z wymienionymi wyżej ograniczeniami, należy wnioskować, że zidentyfikowane w ramach niniejszej analizy publikacje *Watt 2023* oraz *Walsh 2025*, w których przedstawiono analizy NMA dla porównania terapii LTP w leczeniu HAE wiąże się ze znacznymi błędami metodologicznymi. W analizach NMA uwzględniono dane z randomizowanych badań *APeX-2* oraz *HELP* (odpowiednio do 24. oraz 26. tyg.). Autorzy opracowań wtórnych nie omówili jednak heterogeniczności między badaniami oraz potencjalnego wpływu zmiennych na efekt leczenia. Dodatkowo, nie uwzględniono danych długoterminowych oraz nie skomentowano znaczenia oceny długoterminowych wyników skuteczności i bezpieczeństwa w analizowanej jednostce chorobowej. W wymienionych wyżej przeglądach nie skomentowano również opinii licznych agencji HTA, które jednomyślnie wskazują na istnienie znacznych ograniczeń związanych z przeprowadzeniem porównania pośredniego w tej jednostce chorobowej. W związku

z powyższym, oraz istniejącymi znacznymi obawami co do wiarygodności przedstawionych w publikacjach *Watt 2023* i *Walsh 2025* wyników, badania te wskazano jako przeglądy systematyczne, jednak nie zostały one włączone do niniejszej analizy. Nie jest bowiem uzasadnione formułowanie na ich podstawie jakichkolwiek wniosków na temat porównania berotralstatu z lanadelumabem w populacji docelowej.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa berotralstatu na podstawie *ChPL Orladeyo®*, *FDA 2024*, danych ze strony ADRReports oraz WHO UMC wykazała, że do najczęstszych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem wnioskowanej interwencji należą m.in. zaburzenia żołądka i jelit (ból brzucha, biegunka, wymioty, refluks żołądkowo-jelitowy, wzdęcia) zaburzenia układu nerwowego (ból głowy), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (wysypka), zaburzenia w badaniach diagnostycznych. Wymienione kategorie zdarzeń niepożądanych są zgodne z profilem bezpieczeństwa BER zgłaszanym w badaniach klinicznych. W dokumencie *EMA RMP 2021* oraz ChPL dla produktu leczniczego Orladeyo® zawarto również informacje dotyczące monitorowania zdarzeń związanych z ryzykiem sercowo-naczyniowym. Jednakże, w badaniach klinicznych *APeX-2* i *APeX-S* nie odnotowano wystąpienia takich zdarzeń. Wyniki tych badań sugerują, że berotralstat może być bezpieczny pod względem ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji badanej.

W związku z tym, że wytyczne AOTMiT nie zalecają włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*, wyniki pochodzące z takich analiz nie spełniły kryterium włączenia do niniejszej analizy i dlatego też nie były uwzględniane w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa berotralstatu w głównej części dokumentu. Jednakże, ze względu na brak badań RWE zdecydowano o przedstawieniu w ramach analizy uzupełniającej wyników z publikacji *Riedl 2024*, która stanowiła analizę *post-hoc* do badania *APeX-S*. Wnioski z w/w publikacji pozwalają twierdzić, że leczenie BER w dawce 150 mg jest skuteczne w zakresie redukcji częstości napadów HAE niezależnie od wcześniej stosowanej profilaktyki.

Dodatkowo w wyniku przeglądu zidentyfikowano również badanie *Peter 2023*, w którym przeprowadzono analizę podgrup chorych z badania *APeX-S*, w zależności od wcześniejszego stosowania terapii androgenami. Badanie *Peter 2023*, nie kwalifikowało się do włączenia do niniejszej analizy ze względu na metodykę badania (analiza *post-hoc*) a także populację badanych chorych (zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce, w ramach profilaktyki HAE nie jest stosowane leczenie androgenowe). Warto jednak zaznaczyć, że skuteczność berotralstatu w zakresie redukcji wskaźnika napadów HAE i poprawy jakości życia była widoczna również w populacji chorych po wcześniejszym leczeniu androgenami,

a bezpieczeństwo analizowanej interwencji w tej podgrupie chorych było porównywalne do bezpieczeństwa w populacji ogółem.

W wyniku przeglądu systematycznego dla interwencji zidentyfikowano również badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BER w długoterminowej profilaktyce napadów HAE w populacji japońskiej (badanie *APeX-J*, publikacje *Ohsawa 2021*, *Honda 2024*). Badanie *APeX-J* nie kwalifikowało się do włączenia do niniejszej analizy ze względu na niespełnienie kryterium PICOS dotyczące populacji badanej (populacja japońska) oraz metodyki (mniej niż 10 chorych w badanej grupie). Warto jednak zaznaczyć, że również wyniki badania *APeX-J* są zbieżne z wynikami badań *APeX-2* oraz *APeX-S* i tym samym potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo berotralstatu wśród chorych rasy azjatyckiej.

Wpływ na jakość życia chorych ma także droga podania leku. Obecnie chorzy na HAE w Polsce mają możliwość refundowanego leczenia profilaktycznego jedynie za pomocą podskórnie podawanego lanadelumabu. Dodatkowo, większość refundowanych terapii ratunkowych, do przerywania ostrych napadów HAE charakteryzuje dożylna droga podania (Berinert 500/1000®, Ruconest®, Firazyr®). Dostępność skutecznej (w tym, w zakresie redukcji liczby napadów wymagających leczenia ratunkowego) i łatwej w podaniu terapii profilaktycznej mogłaby zatem poprawić jakość życia zarówno chorych, jak i ich opiekunów. Potrzeba dostępu do skutecznych i łatwych w podaniu długoterminowych terapii profilaktycznych dostrzegana jest także przez ekspertów klinicznych leczenia HAE w Polsce [AOTMiT 2023, Kucharczyk 2020]. Odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną chorych może stanowić produkt leczniczy Orladeyo®. Berotralstat jest pierwszym podawanym doustnie inhibitorem kalikreiny osoczowej wskazanym do profilaktyki w celu zapobiegania napadom HAE u dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat. Lek ten nie wymaga przygotowywania roztworu do infuzji czy przechowywania w lodówce, może być zatem preferowany przez chorych ze względu na wygodniejszą drogę podania. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, dostęp do berotralstatu podawanego doustnie mógłby wpłynąć na poprawę sytuacji chorych w Polsce w analizowanym wskazaniu [ChPL Orladeyo®, AOTMiT 2023].

Przedstawione w niniejszej analizie dowody jednoznacznie wskazują, że analizowana interwencja jest skuteczną opcją terapeutyczną odpowiadającą na potrzeby zdrowotne chorych stanowiących populację docelową, a jej profil bezpieczeństwa jest korzystny. W związku z tym zasadnym jest objęcie produktu leczniczego Orladeyo® finansowaniem ze środków publicznych w długoterminowym leczeniu profilaktycznym w ramach Programu Lekowego B.122.

16. Załączniki

16.1. Badanie *Christiansen 2025*

Do badania *Christiansen 2025* włączano szerszą grupę chorych względem populacji docelowej. Dlatego też poniżej przedstawiono wyłącznie wyniki dla podgrup jak najbardziej zbliżonych do populacji wnioskowanej. Poniżej przedstawiono wyniki dla:

- podgrupy chorych, którzy w okresie poprzedzającym terapię BER otrzymywali leczenie na żądanie (N=161);
- podgrupy chorych, którzy w okresie poprzedzającym terapię BER otrzymywali leczenie na żądanie oraz nie stosowali leczenia profilaktycznego (N=67).

W ramach analizy oceniano następujące punkty końcowe.

- częstość korzystania z zasobów opieki zdrowotnej (HRU) związanej z obrzękiem naczynioruchowym oraz związanej z napadami HAE;
- częstość stosowania leczenia na żądanie.

Wyniki podano w przeliczeniu na pacjentolata.

W poniższych podrozdziałach podano szczegółowe wyniki.

16.1.1. Korzystanie z zasobów opieki zdrowotnej (HRU)

W badaniu *Christiansen 2025* częstość wszystkich HRU związanych z obrzękiem naczynioruchowym uległa znaczącej poprawie po terapii BER, względem okresu przed jej rozpoczęciem. Częstość hospitalizacji obniżyła się z wartości 0,74 do 0,28 PPY, a częstość wizyt ambulatoryjnych / na oddziale intensywnej terapii obniżyła się z wartości 4,79 do 2,56 PPY.

W ocenie hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych / na oddziale intensywnej terapii różnice względem wartości przed terapią BER były istotne statystycznie.

Powyższe wyniki wskazują, że rozpoczęcie leczenia profilaktycznego BER może prowadzić do redukcji liczby koniecznych wizyt chorego zarówno w szpitalu jak i w ramach opieki ambulatoryjnej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60.

Częstość HRU związanych z obrzękiem naczynioruchowym – Christiansen 2025

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, średnia [mies.]	Przed terapią BER		Po terapii BER		RR (95% CI)	IS
			średnia (SD), [PPY]	N	średnia (SD), [PPY]	N		
Chorzy leczeni na żądanie, bez leczenia profilaktycznego w wywiadzie								
Christiansen 2025	Hospitalizacje związane z obrzękiem naczynioruchowym	Przed BER: 5,9 mies. Po BER: 12,4 mies.	0,74 (0,91)	67	0,28 (1,12)	67	0,38 (0,20; 0,72)	TAK p=0,003
	Wizyty ambulatoryjne /na oddziale intensywnej terapii związane z obrzękiem naczynioruchowym		4,79 (2,39)		2,56 (3,51)		0,55 (0,42; 0,71)	TAK p<0,001
	Wizyty ambulatoryjne związane z obrzękiem naczynioruchowym		4,45 (2,15)		2,27 (3,14)		b/d	b/d
	Wizyty na oddziale intensywnej terapii związane z obrzękiem naczynioruchowym		0,34 (0,55)		0,29 (1,44)		b/d	b/d

Częstość HRU związanych z napadami HAE po terapii BER uległa redukcji względem okresu przed terapią BER o 45% tj. z 1,56 do 0,85 PPY. Zmiana ta była istotna statystycznie.

Powyższe wyniki wskazują, że długoterminowa terapia BER prowadzi do redukcji częstości występowania napadów HAE, a także wizyt lekarskich z nimi związanych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 61.

Częstość HRU związanych z napadami HAE – Christiansen 2025

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, średnia [mies.]	Przed terapią BER		Po terapii BER		RR (95% CI)	IS
			średnia (SD), [PPY]	N	średnia (SD), [PPY]	N		
Chorzy leczeni na żądanie, bez leczenia profilaktycznego w wywiadzie								
Christiansen 2025	HRU związane z napadami	Przed BER: 5,9 mies.	1,56 (2,65)	67	0,85 (1,44)	67	0,55 (0,39; 0,79)	TAK p=0,001

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, średnia [mies.]	Przed terapią BER		Po terapii BER		RR (95% CI)	IS
			średnia (SD), [PPY]	N	średnia (SD), [PPY]	N		
	HAE ogółem	Po BER: 12,4 mies.						

16.1.2. Stosowanie leczenia na żądanie

W podgrupie chorych, u których konieczne było zastosowanie leczenia na żądanie w wywiadzie, częstość stosowania tego leczenia po terapii BER uległa istotnej statystycznie redukcji z 1,80 do 1,23 PPY.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 62.
Stosowanie leczenia na żądanie – Christiansen 2025

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, średnia [mies.]	Przed terapią BER		Po terapii BER		RR (95% CI)	IS
			średnia (SD), [PPY]	N	średnia (SD), [PPY]	N		
Chorzy leczeni na żądanie w wywiadzie								
Christiansen 2025	Stosowanie leczenia na żądanie ogółem	Przed BER: 5,9 mies. Po BER: 12,4 mies.	1,80 (7,87)	161	1,23 (5,09)	161	0,61 (0,49; 0,75)	TAK p<0,05*

*w publikacji podano 2 różne p-wartości: p<0,001 w tekście na stronie 583, oraz p<0,05 na figurze 2.

16.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – przegląd dla berotralstatu

Tabela 63.
Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – SLR dla interwencji badanej

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw, tn]
#1	berotralstat OR BCX7353 OR "BCX-7353" OR "bcx 7353" OR "berotralstat dihydrochloride" OR "berotralstat hydrochloride" OR orladeyo	54	58	163
#2	#1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	n/d	101

^w tym publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (55), w Cochrane Reviews (1), Cochrane Protocols (1), Clinical Answers (1)

Data wyszukiwania: 30.09.2024 r.

Tabela 64.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – aktualizacja SLR dla interwencji badanej

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw, tn]
#1	berotralstat OR BCX7353 OR "BCX-7353" OR "bcx 7353" OR "berotralstat dihydrochloride" OR "berotralstat hydrochloride" OR orladeyo	70	58	283
#2	#1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	n/d	144
#3	#2 AND [01-09-2024]/sd	18	0^	19

^wprowadzając ręczne ograniczenie w zakładce *limits* od 09.2024 r.

Data wyszukiwania: 03.07.2025 r.

16.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 65.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	berotralstat	5
	Orladeyo	10
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(berotralstat OR Orladeyo)	1
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(berotralstat OR Orladeyo)	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	berotralstat	12
	Orladeyo	11
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(berotralstat OR Orladeyo)	12
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(berotralstat OR Orladeyo)	3
URPLWMPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) https://www.gov.pl/web/urpl/	berotralstat	0
	Orladeyo	0

Data wyszukiwania: 03.10.2024 r.

16.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – przegląd dla lanadelumabu

Tabela 66.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – SLR dla komparatora

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw, tn]
#1	lanadelumab OR "DX-2930" OR "DX2930" OR "SHP-643" OR "shp 643" OR "shp643" OR "tak 743" OR "tak743" OR "Takhzyro" OR "lanadelumab flyo" OR "lanadelumab-flyo"	132	73	362
#2	#1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	n/d	255

[^]w tym publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (69), w Cochrane Reviews (2), Cochrane Protocols (1), Clinical Answers (1)

Data wyszukiwania: 30.09.2024 r.

Tabela 67.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – aktualizacja SLR dla komparatora

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw, tn]
#1	lanadelumab OR "DX-2930" OR "DX2930" OR "SHP-643" OR "shp 643" OR "shp643" OR "tak 743" OR "tak743" OR "Takhzyro" OR "lanadelumab flyo" OR "lanadelumab-flyo"	163	75	625
#2	#1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	n/d	332
#3	#2 AND [01-09-2024]/sd	35	2 [^]	27

[^]wprowadzając ręczne ograniczenie w zakładce *limits* od 09.2024 r.

Data wyszukiwania: 03.07.2025 r.

16.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 68.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Beard 2022</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: wysoka	Przeszukano bazy CRS-Web, CENTRAL, MEDLINE (OvidMEDLINE EpubAheadofPrint, In-Process&Other Non-indexed Citations, Ovid MEDLINE Daily i Ovid MEDLINE), Embase Ovid, CINAHL EBSCO. Przeszukano również następujące rejestry badań: ClinicalTrials.gov (clinicaltrials.gov) i Międzynarodowy Rejstr Badań Klinicznych WHO (who.int/trialsearch). Przeszukano również szarą literaturę oraz referencje włączonych badań. Data wyszukiwania: ostatnią datą wyszukiwania był 3 sierpnia 2021 r.	Ocena korzyści i zagrożeń wynikających z zastosowania ocenianych interwencji mających na celu długoterminowe zapobieganie napadom HAE u osób z HAE typu I, typu II lub typu III.	Do analizy włączono 15 badań (w tym 3 badania BER: <i>APeX-1</i> , <i>APeX-2</i> i <i>APeX-J</i>). Wszystkie leki z wyjątkiem aworalstatu zmniejszały liczbę napadów HAE w porównaniu z placebo. W przypadku przełomowych napadów, które wystąpiły pomimo leczenia profilaktycznego, dożylnie i podskórne postaci C1-INH i lanadelumabu zmniejszały nasilenie napadów. Nie wiadomo, czy inne leki mają podobne działanie, gdyż nie opisano nasilenia przełomowych napadów u osób przyjmujących leki inne niż C1-INH i lanadelumab. Jeśli chodzi o jakość życia, aworalstat, berotralstat, C1-INH (wszystkie postaci) i lanadelumab poprawiały jakość życia w porównaniu z placebo. Brak danych dla danazolu. Podczas leczenia dla C1-INH, berotralstatem i lanadelumabem wykazano poprawę niepełnosprawności w porównaniu z placebo. Zdarzenia niepożądane, w tym ciężkie zdarzenia niepożądane, nie występowały z częstością większą niż w przypadku placebo. Jednakże dane dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych i inne dane dotyczące działań niepożądanych nie były dostępne dla danazolu, co uniemożliwiło wyciągnięcie wniosków na temat bezpieczeństwa tego leku. We włączonych badaniach nie zgłoszono żadnych zgonów. Wydaje się, że berotralstat, C1-INH, lanadelumab i danazol zmniejszają ryzyko napadów HAE, natomiast berotralstat, C1-INH i lanadelumab dodatkowo podnoszą jakość życia osób z HAE. Nie wydaje się, aby leki powodowały zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych.

16.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 69.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja
		Beard 2022
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	TAK
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	TAK
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja
		Beard 2022
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		WYSOKA JAKOŚĆ

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

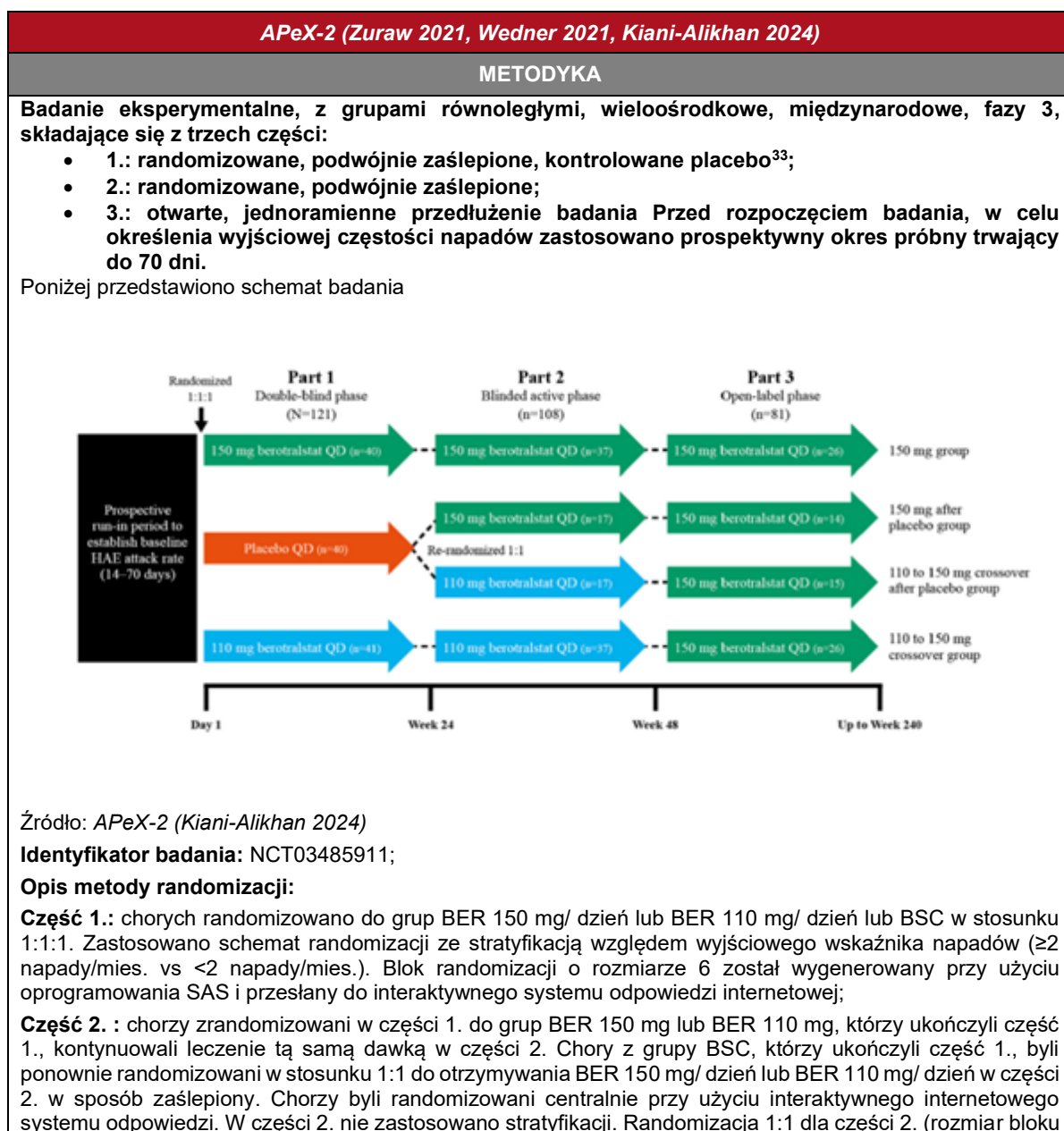
przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

16.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

16.7.1. Badanie APeX-2



³³ W związku z tym, że zarówno grupa kontrolna jak i grupa badana miały możliwość stosowania najlepszego leczenia wspomagającego (odpowiednio PLC+BSC i BER+BSC), w celu zachowania przejrzystości analiz w raporcie, grupę chorych przypisanych do ramienia placebo oznaczono jako grupę BSC, natomiast grupę chorych przypisanych do ramienia interwencji badanej jako grupę BER

APeX-2 (Zuraw 2021, Wedner 2021, Kiani-Alikhan 2024)

4) została wygenerowana przy użyciu oprogramowania SAS v 9.3 i przesłana do interaktywnego internetowego systemu odpowiedzi;

Zaślepienie:

Część 1. i 2.: tak, podwójne;

Część 3.: brak;

Opis metody zaślepienia:

Część 1.: wszyscy chorzy, badacze oraz personel ośrodka i pracownicy sponsor byli zaślepieni na przydział do grup leczenia, z wyjątkiem sponsora lub dostawcy odpowiedzialnego za zarządzanie dostawami badanych leków. W celu zachowania zaślepienia chorzy w grupie kontrolnej otrzymywali placebo w 2 kapsułkach na dzień (podobnie jak chorzy w grupie BER 150 mg oraz BER 110 mg otrzymujący lek w 2 kapsułkach na dzień odpowiednio w dawce 75 mg oraz 55 mg);

Część 2.: wszyscy chorzy, badacze i personel ośrodka pozostali zaślepieni co do przydziału do grupy leczenia w części 2., chociaż wszyscy uczestnicy zostali poinformowani, że otrzymają aktywną terapię;

Część 3.: n/d; badanie otwarte;

Opis utraty chorych z badania:

Część 1.: do 24. tygodnia łącznie utracono 12 (9,9%) z 121³⁴ zrandomizowanych chorych, w tym:

- spośród 41 chorych z grupy BER 110 mg utracono łącznie 4 (9,8%) chorych, w tym: 3 (7,3%) chorych z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych i 1 (2,4%) chorego z powodu braku skuteczności leczenia;
- spośród 40 chorych z grupy BER 150 mg utracono łącznie 3 (7,5%) chorych, w tym: po 1 (2,5%) chorym z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych, braku skuteczności leczenia oraz wycofania zgody na udział w badaniu;
- spośród 40 chorych z grupy BSC utracono łącznie 5 (12,5%) chorych, w tym: 2 (5,0%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia oraz po 1 (2,5%) chorym z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych, wycofania zgody na udział w badaniu oraz wycofaniu zgody na udział w badaniu z innego powodu;

Część 2.: od 24. do 48. tygodnia łącznie utracono 20 (18,5%) z 108 chorych, włączonych do części 2. badania, w tym:

- spośród 37 chorych z grupy BER 150 mg utracono łącznie 6 (16,2%) chorych, w tym: 3 (8,1%) z powodu braku skuteczności leczenia, 2 (5,4%) z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych i 1 (2,7%) chorego z innego powodu;
- spośród 37 chorych z grupy BER 110 mg utracono łącznie 9 (24,3%) chorych, w tym: 5 (13,5%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia oraz po 1 (2,7%) chorym z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych, wycofania zgody na udział w badaniu, choroby oraz decyzji badacza;
- spośród 17 chorych z grupy BSC → BER 150 mg utracono łącznie 3 (17,6%) chorych, w tym: 2 (11,8%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia i 1 (5,9%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;
- spośród 17 chorych z grupy BSC → BER 110 mg utracono łącznie 2 (11,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;

Część 3.: łącznie utracono 61 (75,3%) z 81 chorych, włączonych do części 3. badania, w tym:

- od 48 do 96 tygodnia utracono 10 (12,3%) z 81 chorych, w tym:
 - spośród 26 chorych z grupy BER 150 mg utracono łącznie 5 (19,2%) chorych, w tym: 2 (7,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz po 1 (3,8%) z powodu nieprawidłowości lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych, braku skuteczności leczenia oraz choroby;
 - spośród 14 chorych z grupy BSC → BER 150 mg utracono łącznie 2³⁵ (14,3%) chorych z powodu nieprawidłowości lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych;
 - spośród 15 chorych z grupy BSC → BER 110 mg → BER 150 mg utracono łącznie 1 (6,7%) chorego z powodu braku skuteczności leczenia;

³⁴ spośród 121 zrandomizowanych 120 chorych otrzymało co najmniej 1 dawkę badanej interwencji;

³⁵ jeden chory przerwał leczenie w części 3. (dzień 494.) z powodu TEAE, który rozpoczął się w części 2. (dzień 184.)

APeX-2 (Zuraw 2021, Wedner 2021, Kiani-Alikhan 2024)

- spośród 26 chorych z grupy BER 110 mg → BER 150 mg utracono łącznie 2 (7,7%) chorych, w tym: po 1 (3,8%) chorym z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz braku skuteczności leczenia;
- od 96. do 144. tygodnia łącznie utracono 51 (71,8%) z 71 chorych, w tym:
 - spośród 21 chorych z grupy BER 150 mg utracono łącznie 17 (81,0%) chorych, w tym: 13 (61,9%) chorych z powodu rozpoczęcia stosowania BER w ramach innej procedury, 2 (9,5%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz po 1 (4,8%) chorym z powodu braku skuteczności leczenia oraz innego powodu;
 - spośród 12 chorych z grupy BSC → BER 150 mg utracono łącznie 8 (66,7%) chorych, w tym: 7 (58,3%) chorych z powodu rozpoczęcia stosowania BER w ramach innej procedury oraz 1 (8,3%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;
 - spośród 14 chorych z grupy BSC → BER 110 mg → BER 150 mg utracono łącznie 9 (64,3%) chorych, w tym: 7 (50,0%) chorych z powodu rozpoczęcia stosowania BER w ramach innej procedury oraz po 1 (7,1%) chorym z powodu braku skuteczności leczenia oraz z powodu choroby;
 - spośród 24 chorych z grupy BER 110 mg → BER 150 mg utracono łącznie 17 (70,8%) chorych, w tym: 13 (54,2%) chorych z powodu rozpoczęcia stosowania BER w ramach innej procedury oraz po 1 (41,7%) chorym z powodu braku skuteczności leczenia, z powodu nieprawidłowości lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych, z powodu zaprzestania sponsorowania oraz z innego powodu;

Część 1. i 2.:

Skala Jadad: 5/5;

Ocena RoB-2: niskie ryzyko;

Część 3.: Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno);

Wynik dla populacji ITT: tak, pierwszorzędowe i drugorzędowe analizy skuteczności przeprowadzono z wykorzystaniem populacji ITT, która obejmowała wszystkich chorych poddanych randomizacji. Analizy bezpieczeństwa przeprowadzono z wykorzystaniem populacji bezpieczeństwa (obejmująca wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku);

Klasyfikacja AOTMiT:

Część 1. i 2.: IIA;

Część 3.: IID;

Sponsor: BioCryst Pharmaceuticals, Inc.;

Liczba ośrodków: 40 ośrodków w 11 krajach (USA, Kanada, Niemcy, Rumunia, Wielka Brytania, Francja, Hiszpania, Węgry, Czechy, Austria, Macedonia Północna);

Okres obserwacji:

- część 1: 1-24 tygodnie;
- część 2.: 24-48 tygodni;
- część 3.: do 48-240 tygodni;

Analiza statystyczna:

Część 1.: W analizie pierwotnej każdą dawkę BER porównywano z BSC przy użyciu ujemnego modelu dwumianowego. Aby uwzględnić wielokrotność, zastosowano procedurę stopniowania Hochberga w celu dostosowania do porównania aktywnego leku z BSC dla 4 punktów końcowych (1 pierwszorzędowy i 3 drugorzędowe) i 2 dawek (110 mg i 150 mg). Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe badano w sposób hierarchiczny. Obie dawki były testowane na poziomie 0,05 przy użyciu procedury stopniowania Hochberga na każdym poziomie hierarchii, do którego obie dawki przechodziły w hierarchii. Gdy testowanie dla danej dawki nie powiodło się, nie można było jej przetestować w odniesieniu do dalszych punktów końcowych w hierarchii, a pozostała dawka została przetestowana na poziomie 0,025. Podane nominalne wartości p to wartości p, które nie zostały skorygowane o wielokrotność w testowaniu hipotez;

Część 2.: Jeśli uczestnik przerwał leczenie w danym okresie, wskaźnik napadów obliczono do daty przerwania leczenia. Analizy skuteczności i wyników zgłaszanych przez chorych miały charakter opisowy i zostały przeprowadzone na wszystkich obserwowanych danych w punktach czasowych do 48 tygodni;

Część 3.: Wyniki pomiarów kategoriycznych podsumowano za pomocą częstości i wartości procentowych, a wyniki pomiarów ciągłych podsumowano opisowo za pomocą wartości średniej (błąd standardowy średniej [SEM]) lub mediany (zakres), w tym średniej zmiany od wartości początkowej do (nominalnej) 96-tygodniowej terapii BER. Wartości p dla Wilcozona testu znakowanych rang przedstawiono dla wyników zgłaszanych przez chorych, ale są one jedynie nominalne i należy je traktować jako statystykę opisową;

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 3.8.2.1

APeX-2 (Zuraw 2021, Wedner 2021, Kiani-Alikhan 2024)

Podejście do testowania hipotezy: superiority.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

Część 1.:

- mężczyźni i nieciężarne, niebędące w okresie laktacji kobiety w wieku ≥ 18 lat (badanie główne) lub w wieku od 12 do 17 lat (badanie dodatkowe);
- zdolność do wyrażenia pisemnej, świadomej zgody. Chorzy w wieku od 12 do 17 lat, którzy są poddawani badaniom przesiewowym w ramach badania dodatkowego, muszą być w stanie przeczytać, zrozumieć i być gotowi do podpisania formularza zgody, oprócz opiekuna udzielającego świadomej zgody;
- masa ciała ≥ 40 kg;
- rozpoznanie kliniczne HAE typu I lub II, zdefiniowanego jako stężenie funkcjonalne C1-INH $< 50\%$ i stężenie składowej C4 dopełniacza poniżej zakresu referencyjnego DGN, zgodnie z oceną w okresie badań przesiewowych:
 - w przypadku braku niskiej wartości stężenia składowej C4 dopełniacza pobranej w okresie międzykrytycznym (tj. chory nie ma napadu HAE), w celu potwierdzenia rozpoznania HAE dopuszczalne jest jedno z poniższych: mutacja genu *SERPING1* znana lub prawdopodobnie związana z HAE typu I lub II oceniana w okresie badań przesiewowych lub potwierdzony wywiad rodzinny w kierunku niedoboru C1-INH; lub ponowne pobranie i badanie stężenia składowej C4 dopełniacza podczas napadu w okresie badań przesiewowych z wynikami poniżej zakresu referencyjnego dolnej granicy normy;
 - w przypadku chorych ze stężeniem C1-INH wynoszącym $\geq 50\%$, ale mniej niż test DGN, mutacja genu *SERPING1*, o której wiadomo lub która może być związana z HAE typu I lub II, jak oceniono w okresie badań przesiewowych, lub powtórne stężenie funkcjonalne C1-INH $< 50\%$ zostaną uznane za dopuszczalne do rejestracji;
- dostęp i możliwość stosowania ≥ 1 leków stosowanych w leczeniu ostrych napadów HAE zatwierdzonych przez odpowiedni, właściwy organ stosowany w leczeniu ostrych napadów HAE³⁶;
- kwalifikowalność z medycznego punktu widzenia do leczenia na żądanie jako jedynej metody leczenia HAE w czasie badania;
- obecność ≥ 2 napadów HAE spełniających wszystkie poniższe wymagania w okresie wstępnym maksymalnie 56 dni przed wizytą przesiewową):
 - napady są charakterystyczne, definiowane jako napad, który nie rozpoczął się w czasie 48 godzin od zakończenia poprzedniego napadu;
 - napady leczone, wymagające pomocy medycznej lub udokumentowane jako powodujące upośledzenie funkcji na podstawie wpisu chorego w dzienniczku. Upośledzenie funkcjonalne definiuje się jako brak możliwości wykonywania przez chorego codziennych czynności bez ograniczeń (tj. chory odnotowuje, że jest co najmniej nieznacznie ograniczony w wykonywaniu codziennych czynności podczas napadu HAE);
 - napady z objawami obrzęku (oprócz widocznego obrzęku, mogą również obejmować objawy w okolicy ustno-gardłowej lub brzusznej, które wskazują na obrzęk wewnętrzny);
 - napady w inny sposób potwierdzone przez badacza jako napady HAE;
 - chorzy, u których odnotowano 2 takie napady, mogą zostać losowo przydzieleni do grupy otrzymującej badany lek począwszy od 28. dnia okresu wstępnego lub później; chorzy, u których odnotowano ≥ 3 takich napadów, mogą zostać losowo przydzieleni do grupy otrzymującej badany lek począwszy od 14. dnia okresu wstępnego lub później. W żadnym wypadku nie należy ujawniać chorym objętym badaniem wymogu wystąpienia napadu w okresie wstępnym;
- konieczna zgoda na wymagania dotyczące antykoncepcji i spełnienie kryteriów włączenia dotyczących antykoncepcji i antykoncepcji partnerów (w stosownych przypadkach);
- w opinii badacza oczekuje się, że chory będzie odpowiednio przestrzegać wszystkich wymaganych procedur badania przez cały czas jego trwania. Chory musi wykazać odpowiednią zgodność ze wszystkimi procedurami badania wymaganymi od wizyty przesiewowej do randomizacji, w tym zapisywanie w dzienniczku napadów HAE począwszy od wizyty przesiewowej;

³⁶ ikatybant, C1-INH pochodzący z osocza, ekallantyd lub rekombinowany C1-INH

APeX-2 (Zuraw 2021, Wedner 2021, Kiani-Alikhan 2024)

Część 2.:

- chorzy, którzy ukończyli część 1. badania;

Część 3.:

- chorzy, którzy ukończyli leczenie BER w części 2. badania;
- ponowne wyrażenie zgody na udział w badaniu.

Kryteria wykluczenia³⁷:

- jakiegokolwiek klinicznie istotny stan medyczny lub psychiatryczny lub choroba w wywiadzie, które w opinii badacza lub sponsora mogłyby zakłócić zdolność uczestnika do udziału w badaniu lub zwiększyć ryzyko dla uczestnika poprzez udział w badaniu;
- demencja, zmieniony stan psychiczny lub jakiegokolwiek stan psychiatryczny, lub pobyt w instytucji na podstawie oficjalnego lub sądowego nakazu, który uniemożliwiłby zrozumienie lub wyrażenie świadomej zgody lub udział w badaniu;
- przewidywane stosowanie krótkoterminowej profilaktyki napadów obrzęku naczynioruchowego w związku z planowanym zabiegiem podczas badań przesiewowych lub okresów badania (tylko część 1. i 2.);
- jednoczesne rozpoznanie innego rodzaju nawracającego obrzęku naczynioruchowego;
- klinicznie istotne nieprawidłowe EKG podczas wizyty przesiewowej³⁸;
- jakiegokolwiek klinicznie istotna dławica piersiowa w wywiadzie, zawał mięśnia sercowego, omdlenia, klinicznie istotne zaburzenia rytmu serca, przerost lewej komory, kardiomiopatia lub jakiegokolwiek inne klinicznie istotne nieprawidłowości układu sercowo-naczyniowego, takie jak źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze;
- nagła śmierć sercowa w wywiadzie rodzinnym;
- wszczepiony defibrylator lub rozrusznik serca w wywiadzie lub obecnie;
- wszelkie nieprawidłowe parametry laboratoryjne lub analizy moczu podczas badań przesiewowych, które w opinii badacza są klinicznie istotne i mają znaczenie dla tego badania. Obliczony klirens kreatyniny wynoszący ≤ 30 ml/min albo wartość transaminazy asparaginianowej lub alaninowej wynosząca $\geq 3 \times \text{GGN}$ podczas badań przesiewowych;
- rejestracja w badaniu berotralstatu w wywiadzie;
- podejrzenie oporności na C1-INH w opinii badacza lub sponsora;
- nadużywanie alkoholu lub narkotyków w czasie ostatniego roku przed wizytą przesiewową lub aktualne dowody uzależnienia lub nadużywania substancji (spożycie alkoholu zgłaszane przez chorych >3 drinki/dobę);
- pozytywny wynik badania serologicznego w kierunku ludzkiego wirusa niedoboru odporności lub aktualne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub wirusem zapalenia wątroby typu C;
- ciąża, planowanie zajścia w ciążę w czasie badania lub karmienie piersią;
- pozytywny wynik testu na nadużywanie narkotyków (chyba że narkotyk jest stosowany jako leczenie na receptę);
- nadwrażliwość na wiele produktów leczniczych o ciężkim nasileniu w wywiadzie lub nadwrażliwość/anafilaksja o ciężkim nasileniu o niejasnej etiologii;
- stosowanie profilaktyki androgenowej lub kwasu traneksamowego w czasie 28 dni przed badaniem przesiewowym lub profilaktyki C1-INH w czasie 14 dni przed badaniem przesiewowym.

Dane demograficzne – część 1 [Zuraw 2021]

Parametr	BER 110 mg [#]	BER 150 mg	BSC
Liczba chorych	41	40	40
Mężczyźni, n (%)	11 (26,8)	17 (42,5)	13 (32,5)
Wiek, średnia (SD) [lata]	40,4 (17,5)	40,0 (14,0)	44,5 (14,1)

³⁷ szczegółowe kryteria wykluczenia przedstawiono w publikacji *Wender 2021* oraz *Kiani-Alikhan 2024*

³⁸ Obejmuje to m.in. odstęp QT skorygowany według wzoru Fridericia >470 ms dla kobiet, i >450 ms dla mężczyzn, odstęp PR >220 ms (u obu płci) lub przedwczesne skurcze komorowe i/lub przedsionkowe, które występują częściej niż sporadycznie i/lub jako pary lub większe grupy

APeX-2 (Zuraw 2021, Wedner 2021, Kiani-Alikhan 2024)				
Rasa biała [^] , n (%)		38 (92,7)	38 (95,0)	37 (92,5)
Region, n (%)	Ameryka Północna	32 (78,0)	27 (67,5)	28 (70,0)
	Europa	9 (22,0)	13 (32,5)	12 (30,0)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		78,8 (21,5)	87,6 (20,4)	84,9 (21,4)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		27,5 (7,3)	30,4 (6,7)	29,3 (6,8)
Wynik BMI, n (%)	18,5-24,9 kg/m ² (normalna masa ciała)	19 (46,3)	8 (20,0)	12 (30,0)
	25-29,9 kg/m ² (nadwaga)	8 (19,5)	16 (40,0)	14 (35,0)
	≥30 kg/m ² (otyłość)	14 (34,1)	16 (40,0)	13 (32,5)
Wskaźnik napadów potwierdzonych przez badacza na początku badania	średnia (SD)	2,97 (1,36)	3,06 (1,56)	2,91 (1,12)
	≥2 napady/miesiąc, n (%)	28 (68,3)	30 (75,0)	27 (67,5)
	<2 napady/miesiąc, n (%)	13 (31,7)	10 (25,0)	12 (30,0)*
Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie profilaktyczne HAE, n (%)		32 (78,0)	30 (75,0)	29 (72,5)
Jakiegokolwiek wcześniejsze stosowanie androgenów**, n (%)		19 (46,3)	21 (52,5)	25 (62,5)
Jakiegokolwiek wcześniejsze profilaktyczne stosowanie C1-INH***, n (%)		16 (39,0)	21 (52,5)	16 (40,0)
Wcześniejsze leczenie profilaktyczne w czasie 30 dni przed badaniem przesiewowym, n (%)		10 (24,4)	12 (30,0)	11 (27,5)
Dane demograficzne – część 2 [Wedner 2021]				
Parametr		BER 150 mg → BER 150 mg	BER 110 mg → BER 110 mg [#]	BSC → BER 150 mg
Liczba chorych		37	37	17
Mężczyźni, n (%)		15 (40,5)	10 (27,0)	4 (23,5)
Wiek [lata]	średnia (SD)	40,7 (14,2)	39,1 (17,3)	45,7 (14,8)
	12-17, n (%)	2 (5,4)	2 (5,4)	1 (5,9)
	18-64, n (%)	34 (91,9)	31 (83,8)	14 (82,4)
	≥65, n (%)	1 (2,7)	4 (10,8)	2 (11,8)
	Biała	35 (94,6)	35 (94,6)	15 (88,2)
				17 (100,0)

APeX-2 (Zuraw 2021, Wedner 2021, Kiani-Alikhan 2024)					
Rasa [^] , n (%)	Czarna/ Afroamerykanie	1 (2,7)	1 (2,7)	1 (5,9)	0 (0,0)
	Azjaci	0 (0,0)	1 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Inna	1 (2,7)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)
Region, n (%)	Ameryka Północna	24 (64,9)	29 (78,4)	12 (70,6)	12 (70,6)
	Europa	13 (35,1)	8 (21,6)	5 (29,4)	5 (29,4)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		89,1 (20,4)	79,7 (21,9)	89,2 (21,7)	84,1 (23,6)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		30,8 (6,8)	27,8 (7,5)	30,8 (7,2)	29,1 (7,0)
Wskaźnik napadów potwierdzonych przez badacza na początku badania	średnia (SD)	3,2 (1,6)	3,0 (1,3)	2,8 (1,4)	2,9 (0,9)
	≥2 napady/ miesiąc, n (%)	29 (78,4)	26 (70,3)	10 (58,8)	13 (76,5)
	<2 napady/ miesiąc, n (%)	8 (21,6)	11 (29,7)	7 (41,2)	4 (23,5)
Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie profilaktyczne HAE, n (%)		29 (78,4)	28 (75,7)	12 (70,6)	14 (82,4)
Jakiegokolwiek wcześniejsze stosowanie androgenów ^{**} , n (%)		20 (54,1)	17 (45,9)	10 (58,8)	12 (70,6)
Jakiegokolwiek wcześniejsze profilaktyczne stosowanie C1-INH ^{***} , n (%)		20 (54,1)	14 (37,8)	7 (41,2)	7 (41,2)
Wcześniejsze leczenie profilaktyczne w czasie 30 dni przed badaniem przesiewowym, n (%)		12 (32,4)	8 (21,6)	4 (23,5)	6 (35,3)
Dane demograficzne – część 3 [Kiani-Alikhan 2024]					
Parametr		BER 150 mg → BER 150 mg	BSC → BER 150 mg	BSC → BER 110 mg → BER 150 mg [#]	BER 110 mg → BER 150 mg [#]
Liczba chorych		26	14	15	26
Mężczyźni, n (%)		10 (38,5)	4 (28,6)	5 (33,3)	7 (26,9)
Wiek, średnia (SD) [lata]		39,5 (14,5)	46,1 (14,9)	45,1 (15,9)	41,0 (18,7)
Grupa wiekowa, n (%)	<17 r.ż.	2 (7,7)	1 (7,1)	1 (6,7)	2 (7,7)
	≥65 r.ż.	0 (0,0)	2 (14,3)	1 (6,7)	4 (15,4)
	Biała	24 (92,3)	12 (85,7)	15 (100,0)	26 (100,0)
Rasa [^] , n (%)	Czarna/ Afroamerykanie	1 (3,8)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Inna	1 (3,8)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		87,9 (19,6)	87,7 (22,7)	84,0 (24,2)	79,1 (20,7)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		30,0 (6,0)	30,3 (7,7)	29,3 (7,2)	27,9 (7,2)
Wyjściowa częstość napadów (liczba napadów/ miesiąc) ^{^^} , średnia (SD)		3,3 (2,02)	2,7 (1,63)	3,0 (0,84)	3,2 (1,93)

APeX-2 (Zuraw 2021, Wedner 2021, Kiani-Alikhan 2024)	
INTERWENCJA ³⁹	
Interwencja badana: Część 1.: berotralstat 150 mg/ dzień p.o. lub berotralstat p.o.110 mg/ dzień#; Część 2.: berotralstat 150 mg/ dzień p.o. lub berotralstat p.o.110 mg/ dzień#; Część 3.: berotralstat 150 mg/ dzień p.o.; Interwencja kontrolna: Część 1.: placebo p.o. Część 2. i 3.: n/d Leczenie ratunkowe: chorzy przez cały okres badania musieli mieć dostęp do ≥ 1 metody leczenia ratunkowego (tj. ikatybant, osoczipochodne C1-INH, ekallantyd, rekombinowany C1-INH lub ludzki C1-INH – produkt leczniczy Cinryze®) Leczenie profilaktyczne: w badaniu niedozwolone było stosowanie androgenów lub kwasu traneksamowego w długoterminowej profilaktyce napadów HAE w czasie 28 dni przed wizytą przesiewową; niedopuszczalne było również długoterminowe leczenie profilaktyczne za pomocą C1-INH w czasie 14 dni przed wizytą przesiewową; stosowanie lanadelumabu-flyo było zabronione przez cały okres badania. W czasie badania nie było dozwolone rozpoczynanie stosowania któregośkolwiek z ww. leków profilaktycznych. Chorzy mieli możliwość krótkotrwałego leczenia profilaktycznego (w przypadku nieplanowanego wcześniej zabiegu).	
PUNKTY KOŃCOWE	
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • wskaźnik napadów HAE; • ocena jakości życia (wynik w kwestionariuszu AE-QoL i TSQM); • liczba dni z objawami obrzęku naczynioruchowego; • liczba dni wolnych od napadów HAE; • ocena bezpieczeństwa. Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: • predyktory odpowiedzi na leczenie; • punkty końcowe dotyczące dawki BER 110 mg.	

^rasa była zgłaszana samodzielnie przez chorych

*łącznie 40 chorych znajduje się w analizowanej populacji; 1 choremu nie podano dawki, w związku z czym nie ma danych dotyczących napadu w części 1.

**wcześniejsze stosowanie androgenów odnotowano w wywiadzie medycznym chorego z HAE i wywiadzie przyjmowanych leków i obejmowały one: androgeny (nieokreślone), oksandrolon, metylotestosteron, danazol i stanozolol

***C1-INH obejmuje osoczipochodne i rekombinowane C1-INH oraz świeżo mrożone osocze

^^Wyjściową częstość napadów stanowiły skorygowane wskaźniki napadów zgłoszone przez uczestników

#grupa przyjmująca dawkę BER 100 mg niezgodną z *ChPL Orladeyo*® i niebędącą przedmiotem niniejszej analizy

³⁹ szczegółowe informacje na temat leczenia wspomagającego zabronionego w czasie trwania badania przedstawiono w protokole do badania

16.7.2. Badanie APeX-S

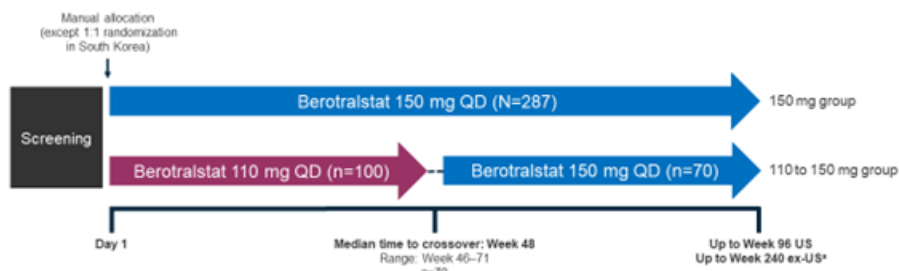
APeX-S (Farkas 2021, Farkas 2025)

METODYKA

Badanie długoterminowe, otwarte, jednoramienne, nierandomizowane fazy 2

Główną publikacją stanowiła publikacja *Farkas 2025* obejmująca ostateczną grupę chorych, zawierającą wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. Publikacja *Farkas 2021* stanowiła uzupełnienie danych w populacji chorych w wieku 12-17 lat.

Na poniższym rysunku przedstawiono schemat badania na podstawie publikacji *Farkas 2025*:



Przydział chorych do grupy: początkowo chorzy stosowali tylko berotralstat w dawce 150 mg, jednak w czasie badania, w oparciu o wyniki kluczowego randomizowanego badania fazy 3 (APeX-2), zdecydowano o włączeniu do badania berotralstatu w dawce 110 mg. Chorzy byli przypisywani do grup odgórnie, z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej/sięciowej. Chorzy w Korei Południowej zostali zrandomizowani do grup w stosunku 1:1 na prośbę ministerstwa bezpieczeństwa żywności i leków (ang. *Ministry of Food and Drug Safety*)⁴⁰

Identyfikator badania: NCT03472040;

Opis metody randomizacji: badanie nierandomizowane. Chorzy w Korei Południowej zostali zrandomizowani do grup w stosunku 1:1;

Zaślepienie: n/d;

Opis metody zaślepienia: n/d;

Opis utraty chorych z badania:

Publikacja *Farkas 2025*:

Z okresu obserwacji utracono łącznie 386 (99,7%) z 387 chorych włączonych do badania, przy czym 222 (57,5%) chorych w dalszym ciągu otrzymywało BER, jednakże w ramach innych świadczeń (np. w ramach rozszerzonego dostępu do leku). Poniżej przedstawiono powody przerwania leczenia w badaniu:

- spośród 100 chorych stosujących BER 110 – 150 mg utracono łącznie 100 chorych, w tym 46 (46,0%) chorych w dalszym ciągu otrzymywało BER, jednakże w ramach innych świadczeń. Natomiast 54 (54,0%) chorych całkowicie przerwało leczenie BER: 29 (29,0%) z powodu braku dostrzegalnej skuteczności, 7 (7,0%) z powodu nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych lub zdarzeń niepożądanych, 10 (10,0%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i 4 (4,0%) z innych powodów oraz po 2 chorych (2,0%) z powodów nieprzestrzegania procedur oraz w wyniku stanu chorobowego lub ciąży;
- spośród 287 chorych stosujących BER 150 mg utracono łącznie 286 chorych, w tym 176 (61,3%) chorych w dalszym ciągu otrzymywało BER, jednakże w ramach innych świadczeń. Natomiast 110 (38,3%) chorych całkowicie przerwało leczenie BER, w tym: 30 (10,5%) z powodu braku dostrzegalnej skuteczności, 25 (8,7%) z powodu nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych lub zdarzeń niepożądanych, 23 (8,0%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 18 (6,3%) z innych powodów, 5 (1,7%) z powodu nieprzestrzegania procedur, po 3 (1,0%) z powodu choroby współistniejącej/ciąży i z powodu decyzji badacza oraz 2 (0,7%) z powodu (nie)spełnienia kryteriów włączenia/wykluczenia i 1 (0,3%) z powodu wysypki;

⁴⁰ W badaniu analizowana była interwencja BER w dawce 110 mg oraz 150 mg, w związku z tym badanie potraktowano jako badanie jednoramienne

APeX-S (Farkas 2021, Farkas 2025)

Wyższy odsetek chorych utraconych z badania w wyniku braku skuteczności leczenia obserwowano w grupie BER 110 – 150 mg (29,0%) względem BER 150 mg (10,5%);

Publikacja Farkas 2021:

Utracono 57 chorych (25,1%) z 227 włączonych do badania, w tym:

- spośród 100 chorych stosujących BER 110 mg utracono łącznie 26 (26,0%), w tym: 17 (17,0%) z powodu braku dostrzegalnej skuteczności, 6 (6,0%) z powodu nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych lub zdarzeń niepożądanych, 2 (2,0%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i 1 (1,0%) z innych powodów;
- spośród 127 chorych stosujących BER 150 mg utracono łącznie 31 (24,4%) chorych, w tym: 13 (10,2%) z powodu nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych lub zdarzeń niepożądanych, 11 (8,7%) z powodu braku dostrzegalnej skuteczności, 3 (2,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (1,6%) z innych powodów oraz po 1 (0,8%) z powodu choroby współistniejącej/ciąży i z powodu decyzji badacza;

Skala NICE: 7/8 (brak informacji o tym, że chorzy byli włączani kolejno);

Wynik dla populacji ITT: wszystkie analizy zostały przeprowadzone dla populacji, w której oceniano bezpieczeństwo (ang. *safety population*), definiowanej jako wszyscy chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku;

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: BioCryst Pharmaceuticals, Inc.;

Liczba ośrodków:

49 ośrodków (*Farkas 2021*) oraz 86 ośrodków (*Farkas 2025*) w 22 krajach (Austria, Australia, Belgia, Dania, Francja, Holandia, Hong Kong, Izrael, Macedonia, Niemcy, Nowa Zelandia, Polska, Południowa Afryka, Serbia, Słowacja, Stany Zjednoczone, Korea Południowa, Hiszpania, Szwajcaria, Węgry, Włochy, Wielka Brytania);

Okres obserwacji:

- 48 tyg. – publikacja *Farkas 2021*;
- maks. 96 tyg. (USA);
- maks. 240 tyg. (pozostałe państwa).

Analiza statystyczna: wyniki badań laboratoryjnych podsumowano za pomocą statystyk opisowych. Niezależny komitet monitorujący dane zapewnił monitorowanie bezpieczeństwa w określonych odstępach czasu, z dodatkowymi konsultacjami lub przeglądem, w razie potrzeby. Analiza skuteczności w oparciu o napady HAE oraz średni stosunek liczby dni z objawami obrzęku naczynioruchowego do liczby dni, w których chorzy otrzymywali leczenie były analizowane z użyciem statystyki opisowej. Przerwanie leczenia, dotkliwość napadów zgłaszana przez chorego oraz liczba napadów wymagających leczenia ratunkowego były podsumowane opisowo;

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 3.8.2.1

Podejście do testowania hipotezy: n/d

POPULACJA

Kryteria włączenia⁴¹:

- wiek ≥ 18 r.ż. oraz ≥ 12 r.ż. do 17 r.ż. (w krajach gdzie jest to dozwolone);
- chorzy, którzy brali udział w badaniu *APeX-2* lub tacy, którzy w opinii badacza, mogli odnieść korzyści z leczenia BER;
- rozpoznanie HAE-C1-INH, potwierdzone na podstawie stężenia funkcjonalnego C1-INH ($< 50\%$ w teście chromogennym) i stężenia składowej C4 dopełniacza poniżej dolnej granicy normy, ocenianej podczas badania przesiewowego⁴² (w przypadku chorych nie stosujących BER w wywiadzie);
- dostęp do co najmniej jednego leku na żądanie w leczeniu napadów HAE;

Kryteria wykluczenia⁴³:

⁴¹ Szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia zostały przedstawione w suplemencie do badania

⁴² Chorzy ze stężeniem funkcjonalnym C1-INH pomiędzy 50% i 74% lub wartością składowej C4 dopełniacza powyżej dolnej granicy normy mogą zostać zakwalifikowani na podstawie alternatywnych kryteriów określonych w protokole. Szczegółowe kryteria wykluczenia zgodne z badaniem *APeX-2*.

⁴³ Szczegółowe kryteria wykluczenia dostępne w suplemencie do badania

APeX-S (Farkas 2021, Farkas 2025)			
zgodne z badaniem APeX-2 (kryteria wykluczenia dla badania APeX-2 przedstawiono w rozdziale 16.7.1)			
Dane demograficzne (publikacja Farkas 2021)			
Parametr		BER 110 mg [#]	BER 150 mg
Liczba chorych		100	127
Mężczyźni, n (%)		38 (38,0)	50 (39,4)
Wiek [lata]	średnia (SD)	37,6 (14,0)	42,5 (13,4)
	12-17, n (%)	5 (5,0)	5 (3,9)
	18-64, n (%)	93 (93,0)	119 (93,7)
	≥65, n (%)	2 (2,0)	3 (2,4)
Rasa, n (%)	Azjatycka	12 (12,0)	10 (7,9)
	Biała	82 (82,0)	110 (86,6)
	Inna	6 (6,0)	7 (5,5)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		75,7 (19,1)	78,7 (18,9)
Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie profilaktyczne HAE, n (%)		81 (81,0)	102 (80,3)
Jakiegokolwiek wcześniejsze stosowanie androgenów, n (%)		61 (61,0)	81 (63,8)
Jakiegokolwiek wcześniejsze profilaktyczne stosowanie C1-INH**, n (%)		22 (22,0)	32 (25,2)
Czas od zaprzestania stosowania atenuowanych androgenów, n (%)	Nigdy nie stosowano	31 (31,0)	43 (33,9)
	<2 tyg.	22 (22,0)	18 (14,2)
	2 tyg. do <1 mies.	4 (4,0)	5 (3,9)
	1 mies. do <2 mies.	8 (8,0)	5 (3,9)
	≥2 mies.	35 (35,0)	56 (44,1)
Dane demograficzne (publikacja Farkas 2025)			
Parametr		BER 110 mg [#]	BER 150 mg
Liczba chorych		100	287
Mężczyźni, n (%)		38 (38,0)	107 (37,3)
Wiek [lata]	średnia (SD)	37,6 (14,0)	40,5 (15,3)
	12-17, n (%)	5 (5,0)	23 (8,0)
	18-64, n (%)	93 (93,0)	253 (88,2)
	≥65, n (%)	2 (2,0)	11 (3,8)
Rasa, n (%)	Azjatycka	12 (12,0)	11 (3,8)

APeX-S (Farkas 2021, Farkas 2025)			
	Biała	82 (82,0)	256 (89,2)
	Rdzena ludność Ameryki Północnej lub Alaski	0 (0,0)	2 (0,7)
	Czarna lub afroamerykańska	0 (0,0)	12 (4,2)
	Rdzena hawajska lub wysp pacyficznych	1 (1,0)	0 (0,0)
	Inna	5 (5,0)	6 (2,1)
Region geograficzny, n (%)	Europa (w tym Polska)	35 (35,0)	82 (28,6)
	USA	0 (0,0)	162 (56,4)
	Pozostałe państwa	65 (65,0)	43 (15,0)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		75,7 (19,1)	81,8 (22,0)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		26,2 (5,3)	28,4 (6,4)
Jakiegokolwiek wcześniejsze stosowanie androgenów*, n (%)		61 (61,0)	142 (49,5)
Jakiegokolwiek wcześniejsze profilaktyczne stosowanie C1-INH**, n (%)		22 (22,0)	105 (36,6)
Czas od zaprzestania stosowania atenuowanych androgenów, n (%)	Nigdy nie stosowano	31 (31,0)	142 (49,5)
	<2 tyg.	22 (22,0)	18 (6,3)
	2 tyg. do <1 mies.	4 (4,0)	10 (3,5)
	1 mies. do <2 mies.	8 (8,0)	11 (3,8)
	≥2 mies.	35 (35,0)	106 (36,9)
INTERWENCJA			
Interwencja badana: berotralstat 150 mg/ dzień p.o. lub berotralstat p.o.110 mg/ dzień[#] Leczenie ratunkowe: wszyscy chorzy musieli mieć dostęp do leczenia ratunkowego stosowanego w leczeniu ostrych napadów HAE, tj. ikatybant, dowolne osoczipochodne C1-INH, ekallantyd oraz rekombinowany C1-INH. Zabronione jest stosowanie androgenów w celu zredukowania częstości występowania podwyższonej aktywności aminotransferaz w czasie 28 dni przed wizytą przesiewową i w dowolnym czasie podczas badania. Leczenie profilaktyczne: chorzy w momencie przystąpienia do badania mogli kontynuować otrzymywanie dotychczasowych terapii profilaktycznych (np. C1-INH, kwas traneksamowy, lanadelumab). Badacze mogli wprowadzać modyfikacje dawki i schematu leczenia profilaktycznego (zmniejszać dawkę, zaprzestać stosowania) w zależności od korzyści z codziennego stosowania BER⁴⁴.			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:			

⁴⁴ zgodnie z protokołem do badania APeX-S, badacze mogli ocenić odpowiedź na leczenie BER i zmodyfikować dotychczasowy schemat leczenia profilaktycznego u chorego lub przerwać

APeX-S (Farkas 2021, Farkas 2025)

- wskaźnik napadów HAE;
- wynik w kwestionariuszu AE-QoL;
- liczba dni wolnych od napadów HAE;
- profil bezpieczeństwa

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- punkty końcowe dotyczące dawki BER 110 mg.

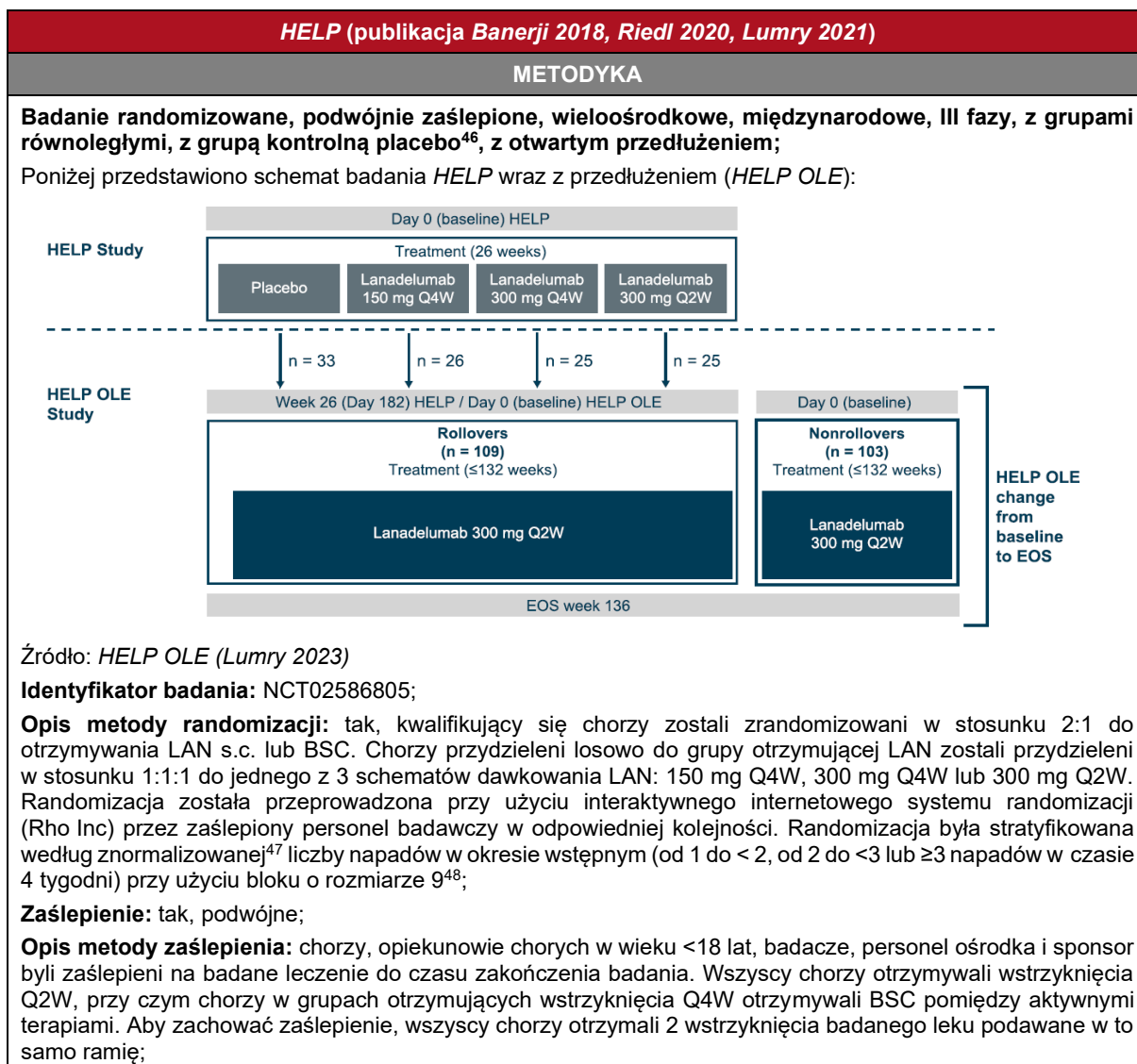
*androgeny obejmują androgeny nieokreślone, oksandrolon, metyltestosteron, danazol oraz stanozolol

**C1-INH obejmuje osoczipochodne i rekombinowane C1-INH oraz świeżo mrożone osocze

#grupa przyjmująca dawkę BER 100 mg jest niezgodną z ChPL Orladeyo® i niebędącą przedmiotem niniejszej analizy

dotychczasowe leczenie profilaktyczne (za pomocą C1-INH, kwasu traneksamowego, lanadelumabu) jeśli było to uzasadnione klinicznie

16.7.3. Badanie *HELP*⁴⁵



⁴⁵ W niniejszym rozdziale przedstawiono charakterystykę randomizowanego badania *HELP*. Charakterystykę badania *HELP OLE* przedstawiono w rozdziale 4.2.1 oraz 4.2.2

⁴⁶ W związku z tym, że zarówno grupa kontrolna jak i grupa badana miały możliwość stosowania najlepszego leczenia wspomagającego (odpowiednio PLC+BSC i LAN+BSC), w celu zachowania przejrzystości analiz w raporcie, grupę chorych przypisanych do ramienia placebo oznaczono jako grupę BSC, natomiast grupę chorych przypisanych do ramienia interwencji badanej jako grupę LAN

⁴⁷ Wskaźniki napadów zostały znormalizowane do liczby napadów w czasie 4 tygodni (28 dni)

⁴⁸ Chorzy, którzy doświadczyli ≥3 napadów potwierdzonych przez badacza przed upływem 4 tygodni, mogli wcześniej opuścić okres wstępny i przejść do rejestracji i randomizacji. Chorzy, którzy nie doświadczyli ≥1 napadu potwierzonego przez badacza po 4 tygodniach okresu wstępnego mogli przedłużyć okres wstępny o kolejne 4 tygodnie, w którym to czasie musieli doświadczyć ≥2 napadów potwierdzonych przez badacza, aby przejść do rejestracji i randomizacji.

HELP (publikacja Banerji 2018, Riedl 2020, Lumry 2021)

Opis utraty chorych z badania: tak, łącznie z badania utracono 12 (9,5%) z 126 zrandomizowanych chorych, w tym:

- w grupie LAN 150 mg Q4W utracono 1 (3,6%) z 28 chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;
- w grupie LAN 300 mg Q4W utracono 3 (10,3%) z 29 chorych, w tym po 1 (3,4%) chorym z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, utraty z okresu obserwacji oraz wystąpienia zdarzeń niepożądanych;
- w grupie LAN 300 mg Q2W utracono 2 (7,4%) z 27 chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;
- w grupie PLC utracono 6 (14,6%) z 41 chorych, w tym: 3 (7,3%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (4,9%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz 1 (2,4%) chorego z powodu wycofania z udziału w badaniu przez lekarza;

Skala Jadad: 5/5;

Ocena RoB-2: niskie ryzyko;

Wyniki dla populacji ITT: tak, wszystkie analizy skuteczności przeprowadzono z wykorzystaniem populacji ITT, zdefiniowanej jako wszyscy randomizowani chorzy otrzymujący badane leczenie; analizy przeprowadzono zgodnie z losowym przydziałem chorych do leczenia. Analizy bezpieczeństwa przeprowadzono z wykorzystaniem populacji bezpieczeństwa, która obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leczenia; analizy przeprowadzono zgodnie z faktycznie otrzymanym leczeniem;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Dyax Corp (obecnie Shire Human Genetic Therapies);

Liczba ośrodków: 41 (Kanada, Europa, USA, Jordania);

Okres obserwacji: 26 tygodni;

Analiza statystyczna: pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe skuteczności dla każdej grupy aktywnego leczenia zostały porównane z grupą BSC przy użyciu modelu regresji Poissona, w tym kowariancji dla znormalizowanego wskaźnika napadów w okresie wstępnym i z uwzględnieniem potencjalnego nadmiernego rozproszenia, z ogólnym błędem typu I kontrolowanym na poziomie 0,05;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wieku ≥ 12 r.ż. w momencie badania przesiewowego;
- udokumentowane rozpoznanie HAE (typu I lub II) na podstawie wszystkich poniższych kryteriów:
 - HAE w wywiadzie (epizody podskórnego lub śluzówkowego, obrzęku bez świądu i pokrzywki);
 - wyniki badań diagnostycznych uzyskane podczas badań przesiewowych, potwierdzające HAE typu I lub II tj.: stężenie funkcjonalne C1-INH $< 40\%$ normalnego poziomu (chorzy ze stężeniem funkcjonalnym C1-INH stanowiącym $40\%-50\%$ normy mogli zostać włączeni do badania, jeśli mieli również stężenie składowej C4 dopełniacza poniżej normy); co najmniej 1 z poniższych: ≤ 30 lat w momencie zgłoszenia wystąpienia pierwszych objawów HAE, HAE typu I lub II lub ze stężeniem składowej C1q dopełniacza w prawidłowym zakresie w wywiadzie rodzinnym;
- wyjściowy wskaźnik napadów HAE potwierdzonych przez badacza wynoszący ≥ 1 w czasie 4 tygodni, potwierdzony w okresie wstępnym;
- zgoda na udział w badaniu;
- przestrzeganie wymogów dotyczących stosowania antykoncepcji w czasie trwania badania.

Kryteria wykluczenia:

- jednoczesne rozpoznanie innej postaci przewlekłego nawracającego obrzęku naczynioruchowego, takiej jak nabyty obrzęk naczynioruchowy, wrodzony obrzęk naczynioruchowy z prawidłowym poziomem C1-INH (znany również jako wrodzony obrzęk naczynioruchowy typu III), idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy lub nawracający obrzęk naczynioruchowy związany z pokrzywką;
- udział w badaniu LAN w wywiadzie;
- stosowanie LAN w czasie 4 tygodni przed badaniem przesiewowym;
- stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny lub jakichkolwiek leków zawierających estrogeny o wchłanianiu ogólnoustrojowym (takie jak doustne środki antykoncepcyjne lub hormonalna terapia zastępcza) w czasie 4 tygodni przed badaniem przesiewowym;

HELP (publikacja Banerji 2018, Riedl 2020, Lumry 2021)

- ekspozycja na androgeny (np. stanozolol, danazol, oksandrolon, metylotestosteron lub testosteron) w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem okresu wstępnego;
- stosowanie długotrwałej profilaktyki HAE (C1-INH, atenuowane androgeny, leki przeciwfibrinolityczne) w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem okresu wstępnego;
- stosowanie krótkoterminowej profilaktyki HAE (C1-INH, atenuowane androgeny lub leki przeciwfibrinolityczne stosowane w celu uniknięcia powikłań obrzęku naczynioruchowego po zabiegach wskazanych medycznie) w czasie 7 dni przed rozpoczęciem okresu wstępnego;
- AIAT >3 × GGN lub AspAT >3 × GGN lub bilirubina całkowita >2 × GGN (chyba że zwiększenie stężenia bilirubiny jest wynikiem zespołu Gilberta);
- ciąża lub karmienie piersią;
- jakiegokolwiek stan, który w opinii badacza lub sponsora mógł zagrozić jego bezpieczeństwu lub wpłynąć na przestrzeganie zaleceń przez chorego czy uniemożliwić pomyślne przeprowadzenie badania lub zakłócić interpretację wyników.

Dane demograficzne

Parametr		LAN 150 mg Q4W	LAN 300 mg Q4W	LAN 300 mg Q2W	BSC
Liczba chorych		28	29	27	41
Mężczyźni, n (%)		8 (28,6)	10 (34,5)	12 (44,4)	7 (17,1)
Wiek, średnia (SD) [lata]		43,4 (14,9)	39,5 (12,8)	40,3 (13,3)	40,1 (16,8)
Wiek w momencie wystąpienia objawów, średnia (SD) [lata]		12,0 (8,8)	14,6 (11,2)	15,0 (8,7)	11,2 (8,2)
Przedział wiekowy, n (%)	<18 r.ż.	1 (3,6)	3 (10,3)	2 (7,4)	4 (9,8)
	Od 18 do <65 r.ż.	24 (85,7)	26 (89,7)	25 (92,6)	35 (85,4)
	≥65 r.ż.	3 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,9)
Rasa ⁴⁹ , n (%)	Biała	25 (89,3)	23 (79,3)	26 (96,3)	39 (95,1)
	Czarna	1 (3,6)	6 (20,7)	1 (3,7)	2 (4,9)
	Azjaci	2 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		26,9 (4,7)	28,1 (5,1)	31,0 (7,8)	27,5 (7,7)
Typ HAE, n (%)	Typ 1	25 (89,3)	27 (93,1)	23 (85,2)	38 (92,7)
	Typ 2	3 (10,7)	2 (6,9)	4 (14,8)	3 (7,3)
Napady w obrębie krtani w wywiadzie, n (%)		17 (60,7)	17 (58,6)	20 (74,1)	27 (65,9)
Liczba napadów w czasie 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym, mediana (IQR)		34 (12; 55)	24 (12; 50)	20 (8; 36)	30 (17; 59)
Stosowanie długoterminowej	Osoczo pochodne C1-INH ⁵⁰	9 (32,1)	18 (62,1)	11 (40,7)	22 (53,7)

⁴⁹ Dane dotyczące rasy/pochodzenia etnicznego zostały samodzielnie zgłoszone przez chorych przy użyciu ustalonych kategorii i zebrane przez wykwalifikowany personel w każdym ośrodku

⁵⁰ Obejmuje chorych, którzy stosowali wyłącznie inhibitor C1 pochodzący z osocza

HELP (publikacja Banerji 2018, Riedl 2020, Lumry 2021)					
profilaktyki w czasie 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym, n (%)	Terapia doustna ⁵¹	2 (7,1)	1 (3,4)	0 (0,0)	1 (2,4)
	Terapia ⁵² skojarzona	1 (3,6)	1 (3,4)	3 (11,1)	1 (2,4)
	Brak profilaktyki	16 (57,1)	9 (31,0)	13 (48,1)	17 (41,5)
Wskaźnik napadów HAE w okresie „run in” ⁵³ , średnia (SD) [napady/miesiąc ⁵⁴]		3,2 (1,8)	3,7 (2,5)	3,5 (2,3)	4,0 (3,3)
Znormalizowany wskaźnik napadów w okresie „run in”, n (%)	1- <2 napady/miesiąc	10 (35,7)	9 (31,0)	7 (25,9)	12 (29,3)
	2- <3 napady/miesiąc	3 (10,7)	5 (17,2)	6 (22,2)	8 (19,5)
	≥3 napady/miesiąc	15 (53,6)	15 (51,7)	14 (51,9)	21 (51,2)
INTERWENCJA					
Interwencja badana: LAN s.c. w dawce 150 mg Q4W, 300 mg Q4W lub 300 mg Q2W. Wszyscy chorzy otrzymywali wstrzyknięcia Q2W, przy czym chorzy w grupach otrzymujących wstrzyknięcia Q4W otrzymywali PLC pomiędzy aktywnymi terapiami; Interwencja kontrolna: PLC Q2W; Leczenie ratunkowe: leczenie napadów odbywało się zgodnie ze standardem opieki badacza, który mógł obejmować C1-INH i.v., ikatybant lub ekallantyd; Leczenie profilaktyczne: długoterminowa profilaktyka była zabroniona podczas badania. Krótkoterminowa profilaktyka zabiegów była dozwolona, jeśli była wskazana medycznie.					
PUNKTY KOŃCOWE					
W niniejszej analizie nie uwzględniono wyników z fazy randomizowanej badania <i>HELP</i> .					

⁵¹ Obejmuje chorych, którzy stosowali wyłącznie leczenie doustne, w tym androgeny i leki przeciwfibrynolityczne

⁵² Chorzy stosujący zarówno inhibitor C1, jak i terapię doustną w ramach profilaktyki długoterminowej

⁵³ 4-tygodniowy okres wstępny w celu określenia wyjściowej częstości napadów HAE

⁵⁴ Miesiąc został zdefiniowany jako 28 dni.

16.8. Skale oceny jakości badań

Tabela 70.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	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)	

Tabela 71.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za	TAK	Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
	pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?		
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 72.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 73.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
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 poprawnie analizowane?		
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)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 74.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)								
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?							
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?							
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)								
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?							
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?							
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowieź T lub PT lub b/d</i> Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?							
2.4	<i>Jeśli w 2.3 odpowiedź T lub PT</i> Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?							
2.5	<i>Jeśli w 2.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i>							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
	Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?							
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?							
2.7	<i>Jeśli w 2.6 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przestrzegania interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of adhering to intervention, 'per protocol' effect]</i>)								
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?							
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?							
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy istotne interwencje poza protokołem były zrównoważone w grupach?							
2.4	Czy wystąpiły błędy we wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na wynik?							
2.5	Czy doszło do nieprzestrzegania przypisanego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki?							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
2.6	Jeśli w 2,3 odpowiedź N, PN lub b/d lub jeśli w 2.4 albo 2.5 T, PT lub b/d Czy przeprowadzono odpowiednią analizę w celu oszacowania efektu stosowania się do interwencji?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)								
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?							
3.2	Jeśli w 3.1 odpowiedź N lub PN lub b/d Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?							
3.3	Jeśli w 3.2 odpowiedź N lub PN Czy brak wyniku może zależać od jego prawdziwej wartości?							
3.4	Jeśli w 3.3 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)								
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?							
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?							
4.3	Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź N lub PN lub b/d Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
	interwencję przypisano choremu?							
4.4	Jeśli w 4.3 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?							
4.5	Jeśli w 4.4 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)								
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepionych danych końcowych?							
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?							
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?							
Ocena RoB								
Ogólna ocena RoB								

* przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji (ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;
- niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
- nie przestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych).

Tabela 75.

Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

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 ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	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 ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

16.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 76.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			

Tabela 77.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		

16.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 78.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologię; - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; - metodyki badań	Tak, rozdział 3 oraz 4.1

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.7.1
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdział 9
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.7.2 oraz 4.3.1
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 16.2, 16.3 oraz 16.4
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdział 3.6 oraz 4.1.6
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 16.7 oraz 4.3.1
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 16.7 oraz 4.3.1
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 16.7 oraz 4.3.1
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 16.7 oraz 4.3.1
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 16.7 oraz 4.3.1
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 16.7 oraz 4.3.1
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 16.7 oraz 4.3.1
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 16.7 oraz 4.3.1
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdział 5, 6, 7, 8 oraz 9
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 12

17. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – SLR dla berotralstatu	26
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy	40
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	43
Tabela 4. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	51
Tabela 5. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – SLR dla lanadelumabu	59
Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania <i>APeX-2</i> (okres podwójnie zaślepiiony) oraz badania <i>HELP</i> wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)	67
Tabela 7. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>APeX-2</i> (okres randomizowany) oraz <i>HELP</i>	78
	98
	
	100
	
	
	102
	
	
	104
	
	111
	112

	114
	115
	117
	117
Tabela 18. Wskaźnik napadów HAE – badanie APeX-2, część 1	120
Tabela 19. Wskaźnik napadów HAE w okresie „steady-state” (8 dzień. – 24 tyg.) – badanie APeX-2, część 1	122
Tabela 20. Wskaźnik napadów HAE w zależności od początkowej liczby napadów (≥2 lub <2 napadów) – badanie APeX-2, część 1	122
Tabela 21. Wskaźnik napadów HAE w zależności od lokalizacji obrzęku – badanie APeX-2, część 1	123
Tabela 22. Odsetek chorych z ≥ 50%, ≥ 70% oraz ≥ 90% redukcją wskaźnika napadów HAE względem wartości początkowych – badanie APeX-2, część 1	125
Tabela 23. Wskaźnik napadów HAE wymagających leczenia ratunkowego – badanie APeX-2, część 1	127
Tabela 24. Wskaźnik częstości stosowania leczenia ratunkowego – badanie APeX- 2, część 1	128
Tabela 25. Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu AE-QoL względem wartości początkowych – badanie APeX-2, część 1	129

Tabela 26. Średnia liczba dni z objawami obrzęku naczynioruchowego – badanie APeX-2, część 1	130
Tabela 27. Średni stosunek liczby dni z objawami obrzęku naczynioruchowego do liczby dni, w których chorzy otrzymywali leczenie – badanie APeX-2, część 1.....	130
Tabela 28. Wynik w kwestionariuszu TSQM – badanie APeX-2, część 1	131
Tabela 29. Średnia zmiana wskaźnika napadów HAE względem wartości początkowych – badanie APeX-2, część 3*.....	136
Tabela 30. Średnia liczba dni wolnych od napadów HAE – badanie APeX-2, część 3.....	139
Tabela 31. Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu AE-QoL względem wartości początkowych – badanie APeX-2, część 3	140
Tabela 32. Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu TSQM względem wartości początkowych – badanie APeX-2, część 3	142
Tabela 33. Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu TSQM względem BSC – badanie APeX-2, część 3	142
Tabela 34. Wskaźnik napadów HAE raportowany przez chorych w czasie badania APeX-S.....	145
Tabela 35. Wynik w kwestionariuszu AE-QoL w badaniu APeX-S.....	147
Tabela 36. Liczba dni wolnych od objawów HAE do 96. tyg. badania APeX-S	148
Tabela 37. Profil bezpieczeństwa ogółem – badanie APeX-2, część 1.....	151
Tabela 38. Najczęstsze zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (występujące u $\geq 10\%$ chorych w grupie) – badanie APeX-2, część 1 ...	155
Tabela 39. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia – badanie APeX-2, część 2.....	156
Tabela 40. Najczęstsze zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (występujące u $\geq 10\%$ chorych w grupie) – badanie APeX-2, część 2 ...	157

Tabela 41. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia – badanie APeX-2, część 3.....	159
Tabela 42. Najczęstsze zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (występujące u $\geq 5\%$ chorych w całkowitej populacji) – badanie APeX-2, część 3.....	160
Tabela 43. TEAE o 3. lub 4. stopniu nasilenia– badanie APeX-2, część 3	161
Tabela 44. TEAE związane z badanym lekiem – badanie APeX-2, część 3	162
Tabela 45. Nieprawidłowe parametry laboratoryjne o stopniu nasilenia 3. lub 4. – badanie APeX-2, część 3	163
Tabela 46. Profil bezpieczeństwa ogółem w czasie maks. 240 tyg. badania APeX-S	165
Tabela 47. Najczęstsze zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ($\geq 10\%$ chorych) w czasie maks. 240 tyg. badania APeX-S	166
Tabela 48. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia w czasie maks. 240 tyg. badania APeX-S^.....	167
Tabela 49. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia o 3. lub 4. stopniu nasilenia w czasie maks. 240 tyg. badania APeX-S^#	169
Tabela 50. Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych o stopniu nasilenia 3. lub 4. w czasie maks. 240 tyg. badania APeX-S^#	171
.....	173
.....	175
Tabela 53. Częstość napadów HAE (podgrupa 1 i 2) – ab. konf. Tachdjian 2024.....	177
Tabela 54. Częstość napadów HAE (podgrupa 3) – ab. konf. Tachdjian 2024	178
Tabela 55. Średnie skorygowane wskaźniki napadów HAE podczas monoterapii BER po zmianie z wcześniej stosowanej długoterminowej profilaktyki (LAN) w badaniu APeX-S.....	182

Tabela 56. Odsetek chorych stosujących leczenie ratunkowe podczas monoterapii BER po zmianie z wcześniej stosowanej długoterminowej profilaktyki (LAN) w badaniu APeX-S	185
Tabela 57. Profil bezpieczeństwa ogółem podczas monoterapii BER po zmianie z wcześniej stosowanej długoterminowej profilaktyki (LAN) w badaniu APeX-S.....	186
Tabela 58. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Orladeyo®	196
Tabela 59. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych berotralstatu	197
Tabela 60. Częstość HRU związanych z obrzękiem naczynioruchowym – Christiansen 2025.....	221
Tabela 61. Częstość HRU związanych z napadami HAE – Christiansen 2025.....	221
Tabela 62. Stosowanie leczenia na żądanie – Christiansen 2025	222
Tabela 63. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – SLR dla interwencji badanej.....	222
Tabela 64. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – aktualizacja SLR dla interwencji badanej	223
Tabela 65. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	223
Tabela 66. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – SLR dla komparatora	224
Tabela 67. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – aktualizacja SLR dla komparatora.....	224

Tabela 68. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	225
Tabela 69. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	226
Tabela 70. Kryteria Cook.....	245
Tabela 71. Skala AMSTAR 2.....	245
Tabela 72. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	247
Tabela 73. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	247
Tabela 74. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)	248
Tabela 75. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	252
Tabela 76. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	253
Tabela 77. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	253
Tabela 78. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	253

18. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla berotralstatu ..	30
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – aktualizacja przeglądu dla berotralstatu	34
Rysunek 3. Schemat badania APeX-2.....	38
Rysunek 4. Schemat badania APeX-S	39
Rysunek 5. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla lanadelumabu	62
Rysunek 6. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – aktualizacja przeglądu dla lanadelumabu	64
Rysunek 7. Średni wskaźnik napadów HAE – badanie APeX-2, część 1	121
Rysunek 8. Odsetek chorych z $\geq 50\%$, $\geq 70\%$ oraz $\geq 90\%$ redukcją wskaźnika napadów HAE względem wartości początkowych – badanie APeX-2, część 1.....	126
Rysunek 9. Średni wskaźnik napadów HAE – badanie APeX-2, część 1 i 2	133
Rysunek 10. Wynik w kwestionariuszu AE-QoL – badanie APeX-2, część 1 i 2.....	134
Rysunek 11. Wynik w kwestionariuszu TSQM – badanie APeX-2, część 1 i 2.....	135
Rysunek 12. Wskaźnik napadów HAE* w grupie BER 150 mg → BER 150 mg – badanie APeX-2**, część 1, 2, 3	137
Rysunek 13. Wskaźnik napadów HAE* w grupie BSC → BER 150 mg – badanie APeX-2*, część 1, 2, 3	138
Rysunek 14. Wynik w kwestionariuszu AE-QoL w grupie BER 150 mg → BER 150 mg – badanie APeX-2*, część 1, 2, 3.....	140
Rysunek 15. Wynik w kwestionariuszu AE-QoL w grupie BSC → BER 150 mg – badanie APeX-2*, część 1, 2, 3.....	141

Rysunek 16. Wynik w kwestionariuszu TSQM w grupie BER 150 mg → BER 150 mg – badanie APeX-2*, część 1, 2, 3	143
Rysunek 17. Wynik w kwestionariuszu TSQM w grupie BSC → BER 150 mg – badanie APeX-2*, część 1, 2, 3	143
Rysunek 18. Średni wskaźnik napadów HAE w czasie 96 tyg. badania APeX-S	146
Rysunek 19. Średnia zmiana wyników w kwestionariuszu AE-QoL od wartości wyjściowej w czasie 96 tyg. badania APeX-S	147
Rysunek 20. TEAE związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi w obrębie jamy brzusznej – badanie APeX-2, część 1	153
Rysunek 21 Wyniki skuteczności BER w praktyce klinicznej: (A) średnia liczba napadów obrzęku naczynioruchowego (B) średnia całkowitego wyniku AECT (C) średni wynik nasilenia objawów, mierzony na podstawie oceny chorych	180
Rysunek 22. Średnie skorygowane miesięczne wskaźniki napadów HAE podczas monoterapii BER po zmianie z wcześniej stosowanej długoterminowej profilaktyki (LAN) w badaniu APeX-S	183
Rysunek 23. Średnia zmiana wyników w kwestionariuszu TSQM w poszczególnych domenach podczas monoterapii BER po zmianie z wcześniej stosowanej długoterminowej profilaktyki (LAN) w badaniu APeX-S	184

19. Bibliografia

19.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego dla berotralstatu wg PRISMA

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Badania pierwotne włączone do analizy	
<i>APeX-2 (Kiani-Alikhan 2024)</i>	Kiani-Alikhan S., Gower R., Craig T., i in. Once-Daily Oral Berotralstat for Long-Term Prophylaxis of Hereditary Angioedema: The Open-Label Extension of the APeX-2 Randomized Trial. J Allergy Clin Immunol Pract. 2024 Mar;12(3):733-743.e10
<i>APeX-2 (Wedner 2021)</i>	Wedner H.J., Aygören-Pürsün E., Bernstein J., i in. Randomized Trial of the Efficacy and Safety of Berotralstat (BCX7353) as an Oral Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema: Results of APeX-2 Through 48 Weeks (Part 2). J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jun;9(6):2305-2314.e4
<i>APeX-2 (Zuraw 2021)</i>	Zuraw B., Lumry W.R., Johnston D.T., i in. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. J Allergy Clin Immunol. 2021 Jul;148(1):164-172.e9
<i>APeX-S (Farkas 2021)</i>	Farkas H., Stobiecki M., Peter J., i in. Long-term safety and effectiveness of berotralstat for hereditary angioedema: The open-label APeX-S study. Clin Transl Allergy. 2021 Jun;11(4):e12035
<i>APeX-S (Farkas 2025)</i>	Farkas H., Peter J., Stobiecki M., i in. Long-term safety and efficacy of once-daily berotralstat in patients with hereditary angioedema: APeX-S final results, Annals of Allergy, Asthma Immunology 2025, doi: https://doi.org/10.1016/j.anai.2025.06.004 (journal Pre-proof)
Opracowania wtórne włączone do analizy	
<i>Beard 2022</i>	Beard N., Frese M., Smertina E., i in. Interventions for the long-term prevention of hereditary angioedema attacks. Cochrane Database Syst Rev. 2022 Nov 3;11(11):CD013403
<i>Powell 2022</i>	Powell J., Piszczatoski C., Rubido E. Orladeyo (Berotralstat): A Novel Oral Therapy for the Prevention of Hereditary Angioedema. Ann Pharmacother. 2022 Apr;56(4):488-493
<i>Walsh 2025</i>	Walsh S, Bartlett M, Salvo-Halloran EM, i in., Network Meta-Analysis of Pharmacological Therapies for Long-Term Prophylactic Treatment of Patients with Hereditary Angioedema. Drugs R D. 2025 Jun;25(2):161-178
<i>Watt 2023</i>	Watt M., Malmenäs M., Romanus D., Haeussler K. Network meta-analysis for indirect comparison of lanadelumab and berotralstat for the treatment of hereditary angioedema. J Comp Eff Res. 2023 Jun;12(6):e220188
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
<i>ADRReports 2025</i>	European database of suspected adverse drug reaction reports, berotralstat, 2024, http://www.adrreports.eu/ (data dostępu 14.07.2025 r.)
<i>ChPL Orladeyo®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Orladeyo® https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/orladeyo-epar-product-information_pl.pdf ; aktualizacja: 23.09.2024 r. (data dostępu: 14.07.2025 r.)
<i>EMA EPAR 2021</i>	Assessment report. Orladeyo®. International non-proprietary name: berotralstat. Procedure No. EMEA/H/C/005138/0000. 2021.

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>EMA EPAR 2023</i>	Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006. Orladeyo®, berotralstat. Procedure no: EMEA/H/C/005138/P46/004. 2023.
<i>EMA EPAR 2023a</i>	Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006. Orladeyo®, berotralstat. Procedure no: EMEA/H/C/005138/P46/005. 2023.
<i>EMA RMP 2021</i>	Summary of risk management plan for Orladeyo (berotralstat). 2021
<i>FDA 2024</i>	Food and Drug Administration, Highlights of prescribing information, Orladeyo® (berotralstat) capsules, 2024
<i>WHO UMC 2025</i>	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 14.07.2025 r.)

19.2. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego dla lanadelumabu wg PRISMA

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Badania pierwotne włączone do analizy	
<i>HELP (Banerji 2018)</i>	Banerji A., Riedl M.A., Bernstein J.A., i in. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018 Nov 27;320(20):2108-2121
<i>HELP (Lumry 2021)</i>	Lumry W.R., Weller K., Magerl M., i in. Impact of lanadelumab on health-related quality of life in patients with hereditary angioedema in the HELP study. Allergy. 2021 Apr;76(4):1188-1198
<i>HELP (Riedl 2020)</i>	Riedl M.A., Maurer M., Bernstein J.A., i in. Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema attacks. Allergy. 2020 Nov;75(11):2879-2887
<i>HELP OLE (Banerji 2022)</i>	Banerji A., Bernstein J.A., Johnston D.T., i in. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study. Allergy. 2022 Mar;77(3):979-990
<i>HELP OLE (Lumry 2023)</i>	Lumry W.R., Maurer M., Weller K., i in. Long-term lanadelumab treatment improves health-related quality of life in patients with hereditary angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol. 2023 Jul;131(1):101-108.e3

19.3. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla berotralstatu wg PRISMA

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Opracowania wtórne			
<i>Anderson 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Ocena na podstawie kryteriów Cook: 1/5.	Anderson J., Maina N. Reviewing clinical considerations and guideline recommendations of C1 inhibitor prophylaxis for hereditary angioedema. Clin Transl Allergy. 2022 Jan 18;12(1):e12092

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Diaz-Menindez 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Ocena na podstawie kryteriów Cook: 2/5.	Diaz-Menindez M., Morgenstern-Kaplan D., Cuervo-Pardo L., i in. Prevention of Recurrent Attacks of Hereditary Angioedema (HAE): Berotralstat and Its Oral Bioavailability. Ther Clin Risk Manag. 2023 Mar 30;19:313-317
<i>Farkas 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Ocena na podstawie kryteriów Cook: 3/5.	Farkas, H., & Balla, Z. (2023). A safety review of prophylaxis drugs for adolescent patients with hereditary angioedema. Expert Opinion on Drug Safety, 22(7), 549-561.
<i>Gao 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Ocena na podstawie kryteriów Cook: 0/5.	Gao Y., Hwang J., Hwang G., Craig T. A review of oral kallikrein inhibitor berotralstat for hereditary angioedema. Drugs Today (Barc). 2022 Feb;58(2):59-67
<i>Geng 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Ocena na podstawie kryteriów Cook: 1/5.	Geng B., Craig T.J. Small molecule drugs for atopic dermatitis, rheumatoid arthritis, and hereditary angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol. 2022 Mar;128(3):263-268
<i>Manning 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Ocena na podstawie kryteriów Cook: 0/5.	Manning M.E., Kashkin J.M. Berotralstat (BCX7353) is a novel oral prophylactic treatment for hereditary angioedema: Review of phase II and III studies. Allergy Asthma Proc. 2021 Jul 14;42(4):274-282
<i>Nicola 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	Brak przedstawienia wyników dla BER w dawce 150 mg (zgodnej z ChPL).	Nicola, S., Rolla, G., & Brussino, L. (2019). Breakthroughs in hereditary angioedema management: a systematic review of approved drugs and those under research. Drugs in context, 8.
<i>Valerieva 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Ocena na podstawie kryteriów Cook: 1/5.	Valerieva A., Longhurst H.J. Treatment of hereditary angioedema-single or multiple pathways to the rescue. Front Allergy. 2022 Sep 12;3:952233
<i>Valerieva 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Ocena na podstawie kryteriów Cook: 2/5.	Valerieva A., Caballero T., Magerl M., Frade J. P. i in., Advent of oral medications for the treatment of hereditary angioedema, Clinical and Translational Allergy 2024, 14(9), e12391
Badania pierwotne			
<i>Ahuja 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	List do redakcji.	Ahuja M., Dorr A., Bode E., i in. Berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema-Real-world evidence data from the United Kingdom. Allergy. 2023 May;78(5):1380-1383
<i>Bouillet 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania RWE.	Bouillet, L., Gobert, D., Boccon-gibod, I., i in. Assessment of the Tolerability and Effectiveness of Berotralstat for Long-term Prophylaxis in Hereditary Angioedema: Berolife Study Interim Analysis. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2024 153(2), AB10.
<i>APeX-J (Honda 2024)</i>	Niewłaściwa populacja	Populacja Japończyków. Dodatkowo w publikacji przedstawiono wyniki dla <	Honda D., Hide M., Fukuda T., i in. Berotralstat for long-term prophylaxis of hereditary angioedema in Japan: Parts 2 and 3 of the randomized APeX-J Phase III trial.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		10 chorych w grupie badanej.	World Allergy Organ J. 2024 Mar 2;17(3):100882
<i>Itzler 2024</i>	Niewłaściwa interwencja	Wyniki podane łącznie dla inhibitorów C1-esterazy. Brak informacji jaki odsetek chorych stosował berotralstat.	Itzler R., Lumry W. R., Sears J. i in., An international survey assessing the effects of the duration of attack-free period on health-related quality of life for patients with hereditary angioedema, Orphanet Journal of Rare Diseases 2024, 19(1), 241
<i>APeX-J (Ohsawa 2021)</i>	Niewłaściwa populacja	Populacja Japończyków. Dodatkowo w publikacji przedstawiono wyniki dla < 10 chorych w grupie badanej.	Ohsawa I., Honda D., Suzuki Y., i ni. Oral berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks in patients in Japan: A phase 3 randomized trial. Allergy. 2021 Jun;76(6):1789-1799
<i>APeX-S (Peter 2023)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc.	Peter J.G., Desai B., Tomita D., i in. Assessment of HAE prophylaxis transition from androgen therapy to berotralstat: A subset analysis of the APeX-S trial. World Allergy Organ J. 2023 Nov 6;16(11):100841
<i>APeX-S (Riedl 2024)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc.	Riedl M.A., Soteres D., Sublett J.W., i in. Hereditary angioedema outcomes in US patients switched from injectable long-term prophylactic medication to oral berotralstat. Ann Allergy Asthma Immunol. 2024 Apr;132(4):505-511.e1
<i>APeX-S (ab.konf.Aygoren-Pursun 2023)</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania APeX-S, w którym nie odnaleziono dodatkowych danych względem publikacji pełnotekstowej.	Aygören-Pürsün, E., Manning, M., Fain, O., i in. Long-term HAE Prophylaxis with Berotralstat Is Well Tolerated and Effective: Analysis for the APeX-S Study. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2023 151(2), AB129.
Aktualizacja przeglądu (07.2025 r.)			
<i>ab. konf. Davis-Lorton 2025</i>	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania RWE. W abstrakcie analizowano chorych bez nieprawidłowości stężenia C1 (typ III HAE).	Davis-Lorton, M. Tachdjian R., Lopez-Gonzalez L i in., Sustained real-world attack reductions following berotralstat initiation among patients with hereditary angioedema without C1-inhibitor deficiency, Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2025, Volume 133, Issue 6, S31
<i>ab. konf. Lopez-Gonzalez 2024</i>	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania RWE. W abstrakcie analizowano chorych bez nieprawidłowości stężenia C1 (typ III HAE).	Lopez-Gonzalez L., MacKnight S., Laliberte F. i in., PCR233 Impact of Patient Recall and Reporting Intervals on Real-World Attack Reductions After Berotralstat Initiation in Hereditary Angioedema Patients Without C1-Inhibitor Deficiency, Value in Health 2024, 27:12 Supplement (S552).
<i>ab. konf. Ondrusova 2024</i>	Niewłaściwa interwencja	Abstrakt konferencyjny do badania RWE. W abstrakcie nie podano liczby chorych otrzymujących poszczególne leki, tj. BER, LAN oraz danazol. Podano jedynie ogólną liczbę chorych stosujących profilaktykę.	Ondrusova M., Jesenak M., Fajbikova A i in., Analysis of Prophylactic Treatment of Patients With Hereditary Angioedema in the Slovak Republic in 2022: Results of the Descriptive Cross-Sectional Database Study, Value in Health 2024, Volume 27, Issue 12, S20

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>ab. konf. Tachdjian 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania RWE.	Tachdjian, R., Davis-Lorton, M., Fong, D. S. Sustained Real-World attack reductions following berotralstat initiation among patients with hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2024, Volume 133, Issue 6, Supplement S31
<i>Christiansen 2025</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja do badania RWE, w którym oceniano punkty końcowe nie zdefiniowane w ramach PICOS – częstość hospitalizacji oraz wizyt chorego w placówkach opieki zdrowotnej.	Christiansen SC, Lopez-Gonzalez L, MacKnight SD, i in., Reductions in medical visits and hospitalizations following berotralstat initiation in patients with hereditary angioedema in the United States. J Manag Care Spec Pharm. 2025 Jun;31(6):578-589
<i>Horvath 2025</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RWE, w którym opisano 1 chorego stosującego BER. Pozostali chorzy otrzymywali inne terapie.	Horváth HR, Visy B, Kóhalmi KV, Balla Z, Andrási N, Czaller I, Zotter Z, Farkas H. A national survey of four decades of hereditary angioedema prophylaxis: Efficacy and safety of old and new drugs. Clin Immunol. 2025 Jun 11;279:110542

19.4. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla lanadelumabu wg PRISMA

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Opracowania wtórne			
<i>Agboola 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Podsumowanie przeglądu piśmiennictwa wykonanego na potrzeby spotkania kalifornijskiego forum oceny technologii (ang. <i>California Technology Assessment Forum</i>).	Agboola, F., Lubinga, S., Carlson, J i in. The Effectiveness and value of lanadelumab and C1 esterase inhibitors for prophylaxis of hereditary angioedema attacks: a summary from the institute for clinical and economic review's california technology assessment forum. Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy, 2019, 25(2), 143-148.
Badania pierwotne			
<i>Anderson 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie RWE (metodyka niezgodna z PICOS).	Anderson J., Soteres D., Tachdjian R., i in. Real-world outcomes in patients with hereditary angioedema prescribed lanadelumab versus other prophylaxis. Allergy Asthma Proc. 2024 Sep 18
<i>Banerji 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	Dawkowanie LAN zgodne z <i>ChPL Takhzyro</i> ® było zastosowane wyłącznie u 5 chorych.	Banerji A., Busse P., Shennak M., i in. Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis. N Engl J Med. 2017 Feb 23;376(8):717-728
<i>Buttgereit 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie RWE (metodyka niezgodna z PICOS).	Buttgereit T., Vera C., Weller K., i in. Lanadelumab Efficacy, Safety, and Injection Interval Extension in HAE: A

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Real-Life Study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Oct;9(10):3744-3751
<i>Buttgereit 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie RWE (metodyka niezgodna z PICOS).	Buttgereit T., Vera Ayala C., Aykanat S., i in. The real life experience goes on: update after 4 years on the first cohort treated with lanadelumab at our center. Front Immunol. 2024 May 10;15:1405317
<i>HELP (Craig 2022)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa analiza chorych w podgrupach – wyniki przedstawiono wg rasy chorych dla dwóch badań włączonych już w przeglądzie badań - <i>HELP</i> i <i>HELP OLE</i> ; większość chorych była rasy białej.	Craig, TJ, Zaragoza-Urdaz, RH, Li, HH., Yi in. Effectiveness and safety of lanadelumab in ethnic and racial minority subgroups of patients with hereditary angioedema: results from phase 3 studies. Allergy, Asthma & Clinical Immunology, 2022, 18(1), 85.
<i>Dorr 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Nie zidentyfikowano informacji dot. dawki stosowanego leczenia LAN.	Dorr A.D., Chopra C., Coulter T.I., i in. Lanadelumab for the prevention of hereditary angioedema attacks: A real-world UK audit. Allergy. 2023 May;78(5):1369-1371
<i>Fain 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie RWE (metodyka niezgodna z PICOS).	Fain O., Du-Thanh A., Gobert D., i in. Long-term prophylaxis with lanadelumab for HAE: authorization for temporary use in France. Allergy Asthma Clin Immunol. 2022 Apr 1;18(1):30
<i>HELP OLE (Craig 2024)</i>	Niewłaściwa populacja	Wyniki dla podgrupy chorych 12-17 lat (brak możliwości zestawienia danych z wynikami z badania APeX-2 – brak wyników w tej podgrupie chorych w badaniu APeX-2).	Craig T., Tachdjian R., Bernstein J.A., i in. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab in adolescents. Ann Allergy Asthma Immunol. 2024 Aug 9:S1081-1206(24)00489-7
<i>Itzler 2024</i>	Niewłaściwa interwencja	Brak informacji jaki odsetek chorych stosował lanadelumab.	Itzler R., Lumry W.R., Sears J., i in. An international survey assessing the effects of the duration of attack-free period on health-related quality of life for patients with hereditary angioedema. Orphanet J Rare Dis. 2024 Jun 22;19(1):241
<i>Johnston 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	List do redakcji	Johnston, DT, Busse, PJ, Riedl, MA i in. Effectiveness of lanadelumab for preventing hereditary angioedema attacks: Subgroup analyses from the HELP study. Clinical & Experimental Allergy, 2021, 51(10), 1391-1395.
<i>Jones 2022</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja, w której analizowana była populacja chorych na HAE z prawidłowym stężeniem C1-INH; tylko 8 chorych stosowało LAN.	Jones, DH, Bansal, P, Bernstein, JA, i in. Clinical profile and treatment outcomes in patients with hereditary angioedema with normal C1 esterase inhibitor. World Allergy Organization Journal, 2022, 15(1), 100621.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Martinez-Saguer 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dot. skuteczności lub bezpieczeństwa LAN, list do redakcji.	Martinez-Saguer, I, Knop, J, Flemming, A, i in. Real World treatment patterns of hereditary angioedema with lanadelumab in Germany: A prescription data analysis. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2022, 20(8), 1127-1129.
<i>HELP (Riedl 2017)</i>	Niewłaściwa metodyka	Protokół badania skuteczności i bezpieczeństwa LAN.	Riedl, M. A., Bernstein, J. A., Craig, T i in. 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. Clinical and Translational Allergy, 2017, 7, 1-10.
<i>Suffritti 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Studium przypadku.	Suffritti, C, Sartorio, S, Berra, S i in. Efficacy of lanadelumab in angioedema due to acquired C1 inhibitor deficiency. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 2023, 11(3), 963-965.
<i>Troelnikov 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki dostępne dla < 10 chorych leczonych lanadelumabem.	Troelnikov A., Milburn K., Hissaria P., i in. Hereditary angioedema prevalence and satisfaction with prophylaxis in South Australia. World Allergy Organ J. 2024 Jun 18;17(7):100918
<i>Wang 2020</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Analiza właściwości farmakokinetycznych LAN	Wang Y., Marier J.F., Kassir N., i in. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Exposure-Response of Lanadelumab for Hereditary Angioedema. Clin Transl Sci. 2020 Nov;13(6):1208-1216
Aktualizacja przeglądu (07.2025 r.)			
<i>CASPIAN (Riedl 2025)</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie RCT obejmujące chorych na III typ HAE (bez nieprawidłowości inhibitora C1).	Riedl M., Staubach P., Farkas H. i in., Lanadelumab for prevention of attacks of non-histaminergic normal C1 inhibitor angioedema: results from the randomized, double-blind CASPIAN Study and CASPIAN open-label extension, Frontiers 2025, Volume 16 - 2025
<i>EMPOWER/ENABLE (Tachdjian 2025)</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne dla LAN.	Tachdjian R, Banerji A, Busse PJ, i in., Effective long-term prophylaxis with lanadelumab in adolescents with hereditary angioedema: EMPOWER/ENABLE, Pediatr Allergy Immunol. 2025, 36 (4): e70072

19.5. Pozostałe referencje bibliograficzne

Odwwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Analiza problemu decyzyjnego</i>	Analiza problemu decyzyjnego, Orladeyo® (berotralstat) w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczynioruchowego – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2024
<i>Anderson 2021</i>	Anderson J., Maina N., Reviewing clinical considerations and guideline recommendations of C1 inhibitor prophylaxis for hereditary angioedema, Clinical and Translational Allergy 2022, 12(1), e12092
<i>Atkinson 2004</i>	Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, i in. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. Health Qual Life Outcomes. 2004, 2:12.
<i>Caballero 2014</i>	Caballero T., Aygören-Pürsün E., Bygum A. i in. The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe. Allergy Asthma Proc. 2014 Jan-Feb;35(1):47-53
<i>CADTH 2020</i>	CADTH Common Drug Review. Clinical Review Report for Lanadelumab (Takhzyro) (Indication for routine prevention of attacks of hereditary angioedema in adolescents and adults). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Canada 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558612/ (data dostępu: 17.10.2024 r.)
<i>CADTH 2022</i>	CADTH. CADTH Reimbursement Review. Berotralstat (Orladeyo), Canadian Journal of Health Technologies, April 2023, Volume 3, Issue 4, https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0723-Orladeyo.pdf (data dostępu: 07.11.2024 r.)
<i>CADTH 2023</i>	CADTH. CADTH Reimbursement Recommendation. Berotralstat (Orladeyo). Can. J. Health Technol. 3(3), 2023, https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0723%20Orladeyo%20-%20Final%20CADTH%20Rec.pdf (data dostępu: 17.10.2024 r.)
<i>ChPL Orladeyo</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Orladeyo®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/orladeyo-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 16.10.2024 r.)
<i>ChPL Takhzyro</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Takhzyro®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/takhzyro-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 16.10.2024 r.)
<i>Cook 1997</i>	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
<i>CTCAE 2017</i>	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
<i>Formularz NICE</i>	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 17.10.2024 r.)
<i>Higgins 2023</i>	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4; 2023. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 17.10.2024 r.)
<i>ICER 2018</i>	Institute for Clinical and Economic Review. Final Evidence Report – Prophylaxis for Hereditary Angioedema with Lanadelumab and C1 Inhibitors: Effectiveness

Odwwołanie	Opis bibliograficzny
	and Value, 2018, https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_HAE_Final_Evidence_Report_111518-1.pdf (data dostępu: 17.10.2024 r.)
<i>INESSS 2020</i>	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Réévaluation de TakhzyroMC (lanadélumab injectable) : angioedème héréditaire. Rédigé par Richard Bisailon, Léon Nshimyumukiza, Carole Champion et Andréa Senay. Québec, Qc : INESSS; 2020. 55 p, https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Produits_sanguins/Aout_2020/INESSS_Takhzyro_Avis.pdf (data dostępu: 17.10.2024 r.)
<i>IQWiG 2021</i>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Berotralstat (hereditäres Angioedem) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V., 2021, https://www.iqwig.de/download/a21-80_berotralstat_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf (data dostępu: 17.10.2024 r.)
<i>Jadad 1996</i>	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
<i>NICE 2016</i>	Phillippo D.M., Ades A.E., Dias S. i in., NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submission to NICE. 2016, https://sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/full-list (data dostępu: 21.10.2024 r.)
<i>Obwieszczenie MZ</i>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2025 r.
<i>Phillippo 2020</i>	Phillippo D. M., Dias S., Ades A. E. i in., Assessing the performance of population adjustment methods for anchored indirect comparisons: a simulation study, Statistics in medicine 2020, 39(30), 4885-4911
<i>Powell 2022</i>	Powell J., Piszczatoski C., Rubido E. Orladeyo (Berotralstat): A Novel Oral Therapy for the Prevention of Hereditary Angioedema. Ann Pharmacother. 2022 Apr;56(4):488-493
<i>PRISMA</i>	PRISMA Statement, PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources, http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram , (data dostępu: 17.10.2024 r.)
<i>Program Lekowy B. 122</i>	Program Lekowy B.122. „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)”
<i>Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań</i>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
<i>Schlueter 2024</i>	Schlueter M., Nestler-Parr S., Network meta-analysis for indirect comparison of lanadelumab and berotralstat for the treatment of hereditary angioedema, Journal of Comparative Effectiveness Research 2024, 13(5), e230165
<i>Shea 2017</i>	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, BMJ 2017;358:j4008

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Ustawa 2011 z późn. zm.</i>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
<i>Watt 2023</i>	Watt M., Malmenäs M., Romanus D., Haeussler K. Network meta-analysis for indirect comparison of lanadelumab and berotralstat for the treatment of hereditary angioedema. J Comp Eff Res. 2023 Jun;12(6):e220188
<i>Watt 2024</i>	Watt M, Malmenas M, Haeussler K. Letter in reply: network meta-analysis for indirect comparison of lanadelumab and for the treatment of hereditary angioedema. J Comp Eff Res. 2024 May;13 (5):e240041
<i>Wytyczne AOTMiT</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016