

Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til forebyggende behandling af arveligt angioødem

*Opdateret litteratursøgning for det kliniske
sammenligningsgrundlag*

Beh



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner.

Medicinrådet angiver kliniske rangeringer af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om Medicinrådets behandlingsvejledning

I *Medicinrådets behandlingsvejledning* er datagrundlaget og analyserne, der danner baggrund for Medicinrådets kliniske rangering, beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i den tidligere udarbejdede protokol. I behandlingsvejledningen tager Medicinrådet stilling til, om der er klinisk betydelige forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Medicinrådets behandlingsvejledning danner baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation til regionerne.

Se Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde for yderligere information. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	21. februar 2024
-------------------------	------------------

Ikrafttrædelsesdato	21. februar 2024
----------------------------	------------------

Dokumentnummer	188910
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----



1. Opdateret litteratursøgning

Medicinrådet har den 16. november 2023 iht. protokollen foretaget en opdateret systematisk litteratursøgning af nyere randomiserede studier og metaanalyser, der kan kvalificere sammenligningen mellem lægemidlerne. Virksomheder, der markedsfører lægemidlerne, blev den 6. oktober 2023 inviteret til at bidrage med eventuel nyere litteratur, som ikke indgik i Medicinrådets tidligere vurdering af de enkelte lægemidler.

Der blev fundet 4 analyser, heraf et Cochrane-review [1], hvor lægemidlerne er sammenlignet med placebo, samt en netværksmetaanalyse [2] og to indirekte sammenlignende analyser mellem to eller flere lægemidler [3,4]. Resultaterne af disse er kort gennemgået nedenfor.

Herudover blev der fundet to nye referencer (en subgruppeanalyse af lanadelumab [5] og et systematisk review vedr. psykiske aspekter [6]), som kan bidrage til at belyse forhold vedr. kriterier for start af behandling og skift mellem lægemidlerne.

1.1 Forebyggende behandling vs. placebo

Et Cochrane-review af Beard et al. fra 2022 (litteratur inkluderet frem til 3. august 2021) har inkluderet RCT, der sammenligner forebyggende behandling (s.c. C1-esteraseinhibitor, lanadelumab eller berotralstat) med placebo. Forfatterne konkluderer, at alle tre har anfallsforebyggende effekt og resulterer i bedre livskvalitet for patienterne. Alvorlige bivirkninger er på placeboniveau. Risiko for bias i studierne (APex-2, COMPACT, HELP) var generelt lav. Evidensens kvalitet blev samlet set vurderet som lav grundet få studier med få patienter og deraf usikre effektestimater (*imprecision*) [1].

1.2 S.c. C1-esteraseinhibitor vs. s.c. lanadelumab

Der er ikke fundet nyere analyser, der sammenligner s.c. C1-esteraseinhibitor med s.c. lanadelumab. Se tidligere resultater i Tabel 1.

©Medicinrådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 22. februar 2024



1.3 S.c. lanadelumab vs. oral berotralstat

En netværksmetaanalyse af Watt et al. fra 2023, som er udarbejdet af Takeda (litteratur inkluderet frem til 26. februar 2021), har foretaget en indirekte sammenligning mellem s.c. lanadelumab og oral berotralstat på baggrund af de randomiserede placebokontrollerede studier (HELP, APeX-2). De to dosisregimer af lanadelumab (300 mg hver 2. eller hver 4. uge) medførte begge en signifikant lavere anfaldsrate end berotralstat (110 og 150 mg dagligt), og signifikant flere opnåede mindst 90 % reduktion i den månedlige anfaldsrate. Den absolutte risikoreduktion (ARR) mellem lanadelumab 300 mg hver 2. uge og berotralstat 150 mg dagligt var 47 %-point, hvilket overstiger Medicinrådets definerede mindste klinisk relevante forskel (15 %-point). Der var ikke signifikant forskel på de to lanadelumab-regimer, men en trend mod bedre effekt af 300 mg hver 2. uge ift. hver 4. uge (ARR 12 %-point) [2].

1.4 S.c. lanadelumab vs. i.v. C1-esteraseinhibitor

Takedas netværksmetaanalyse af Watt et al. 2023 sammenlignede også s.c. lanadelumab i forskellige doser med i.v. C1-esteraseinhibitor på baggrund af de randomiserede placebokontrollerede studier (HELP, CHANGE). Lanadelumab i en dosis på 300 mg hver 2. uge var signifikant bedre end i.v. C1-esteraseinhibitor [2].

To analyser af Magerl et al. 2023 og Mendivil et al. 2021 har også indirekte sammenlignet s.c. lanadelumab med i.v. C1-esteraseinhibitor på baggrund af data fra RCT'erne HELP og CHANGE og fandt ligeledes signifikant lavere anfaldsrater for lanadelumab [3,4].

1.5 Oversigt over resultater ift. placebo

Tabel 1 viser en oversigt over resultater for de enkelte lægemidler ift. placebo for de effektmål, som er defineret i protokollen, og tager udgangspunkt i Medicinrådets tidligere vurderinger af lægemidlerne. Data for berotralstat for effektmålet 'andel patienter med fuld anfaldsfrihed' er ikke publiceret, men fortrolige data herfor indgår i Medicinrådets tidligere vurdering.



Tabel 1. Effektestimater for lanadelumab, subkutan C1-esteraseinhibitor og berotralstat

Effekt mål	HELP			COMPACT			APeX-2		
	Lanadelumab n=27	Placebo n=41	Absolut forskel (95 % CI)	C1-esterase- inhibitor n=45	Placebo n=45	Absolut forskel (95 % CI)	Berotralstat 150 mg n=40	Placebo n=40	Absolut forskel (95 % CI)
Andel patienter med anfaldsfrihed (kritisk)	12 (44,4 %)	1 (2,4 %)	42,0 %-point (18,1; 61,8)*	18 (40,0 %)	0	40,0 %-point (25,5; 54,5)	Ikke publiceret	Ikke publiceret	ikke publiceret
Anfald pr. måned, mean (95 % CI)	0,26 (0,14; 0,46)	1,97 (1,64; 2,36)	-1,71 (-2,09; -1,33)*	0,52 (0,0; 1,0)	4,0 (3,5; 4,6)	-3,5 (-4,2; 2,8)*	1,7 (SE: 0,3)	2,4 (SE: 0,4)	-1,3
AE-QoL ændring ift. baseline, point (95 % CI)	-21,3 point (-28,2; -14,4)	-4,7 (-10,5; 1,0)	-16,6 (-28,5; -4,6)*	Ikke opgjort [#]	Ikke opgjort [#]	Ikke opgjort [#]	-14,6 (SE: 2,6)	-9,7 (SE: 2,6)	-4,9
AE-QoL andel patienter med min. 6 point forbedring ift. baseline	80,1 % (21/26)	36,8 % (14/38)	43,3 %	Ikke opgjort	Ikke opgjort	Ikke opgjort	63,3 % (24/38)	58,3 % (21/36)	5,0 %-point
Andel patienter, der ophører behandling pga. uønskede hændelser	0	1 (2,4 %)	-2,4 %-point (-9,9; 5,0)	2 (2,3 %)	1 (1,2 %)	1,2 %-point (-2,8; 5,0)	3 (7,5 %)	1 (2,6 %)	5,4 %-point

[#] I COMPACT er anvendt EQ-5D-VAS, der finder en forbedring på ca. 9 point vs. placebo [1].



2. Øvrige forhold

2.1 Baggrund for kriterier for opstart af behandling

Medicinrådet har anbefalet subkutan C1-esterasehæmmer, lanadelumab og berotralstat til (rutinemæssig) forebyggende behandling hos 'patienter med væsentlig nedsat livskvalitet, der som udgangspunkt har minimum fire anfald om måneden'. Disse anbefalinger var baseret på randomiserede studier af patienter, som i gennemsnit havde haft 3-4 patientrapporterede anfald om måneden, før de indgik i studierne (primært perifere og abdominale anfald). I studierne af lanadelumab og s.c. C1-esteraseinhibitor blev ca. 40 % af patienterne helt fri for anfald, og livskvalitet blev væsentligt forbedret (se Tabel 1).

Den opdaterede konsensus-guideline fra WAO/EAACI fra 2021 anbefaler på denne baggrund, at målet med den forebyggende behandling er at opnå total sygdomskontrol og normalisere patienternes liv (*100% agreement, evidence level D*) [7].

Subgruppeanalyser af HELP-03 studiet har opgjort effekten af lanadelumab for subgrupper med forskellig anfaldsfrekvens før den forebyggende behandling. Den gennemsnitlige månedlige anfaldsfrekvens blev grupperet i subgrupperne: 1 til < 2 (n=38), 2 til < 3 (n=22) eller ≥ 3 anfald (n=65). I alle tre grupper blev anfaldsfrekvensen statistisk signifikant reduceret ift. placebo – både i startperioden (0-69 dage) og perioden med steady state (70-182 dage). I steady state-perioden var effektstørrelse og statistisk sikkerhed stort set ens for de to subgrupper med hhv. 2 til < 3 og ≥ 3 anfald pr. måned (0,15 CI 0,08; 0,29). Effektstørrelsen i subgruppen med 1 til < 2 anfald pr. måned var noget lavere og med større statistisk usikkerhed (0,27 CI 0,10; 0,73) [5].

2.2 Baggrund for kriterier for skift af behandling

Betydningen af skift af forebyggende behandling er ikke velbelyst, men det er velbeskrevet, at emotionelt stress kan være med til at trigge anfald hos patienter med arveligt angioødem [6].

Ved skift hos patienter i hjemmebehandling med et af de to subkutane lægemidler skal der tages højde for, at der er tale om forskellige lægemiddelstoffer med potentielt forskellige bivirkninger og forskelle i doseringshyppighed. Herudover bliver det ene lægemiddel givet i fast dosis, mens dosis af det andet justeres efter vægt, hvilket kan have betydning for størrelsen af prisforskellen mellem lægemidlerne hos den enkelte patient.

Skift kræver betydelige ressourcer, da patienten skal oplæres i at anvende et nyt præparat. Ved skift af rene økonomiske årsager skal der derfor tages højde for de ekstra omkostninger og ulemper for patient og sygehus, som skiftet vil være forbundet med, herunder risiko for øget anfaldsfrekvens og deraf nedsat livskvalitet for patienten.



Udbudsaftalerne indgås typisk for 2-3 år ad gangen. Det betyder, at patienterne potentielt kan risikere at skulle skifte til et billigere præparat hvert 2.-3. år. Derfor vurderer fagudvalget, at der skal en betydelig besparelse til at opveje de ressourcer og ulemper, der vil være ved at skifte behandling, uden at der er en god klinisk begrundelse.



3. Referencer

1. Beard N, Frese M, Smertina E, Mere P, Katelaris C, Mills K. Interventions for the long-term prevention of hereditary angioedema attacks. *Cochrane Database Syst Rev* [internet]. 2022;2022(11):CD013403-. Tilgængelig fra: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/table-of-contents>
2. Watt M, Malmenas 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;12(6):e220188-.
3. Magerl M, Schiffhorst G, Fanter L, Muller G, Hirche C, Berkemeier F, et al. Patient-level indirect treatment comparison of lanadelumab versus pdC1-INH i.v. in hereditary angioedema patients: PATCH study. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* [internet]. 2023;((Magerl) Institute of Allergology, Charite-Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Immunology and Allergology, Berl). Tilgængelig fra: [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1398-9995](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1398-9995)
4. Mendivil J, Malmenas M, Haeussler K, Hunger M, Jain G, Devercelli G. Indirect Comparison of Lanadelumab and Intravenous C1-INH Using Data from the HELP and CHANGE Studies: Bayesian and Frequentist Analyses. *Drugs R D*. 2021;21(1):113–21.
5. Johnston DT, Busse PJ, Riedl MA, Maurer M, Anderson J, Nurse C, et al. Effectiveness of lanadelumab for preventing hereditary angioedema attacks: Subgroup analyses from the HELP study. Bd. 51, *Clinical and Experimental Allergy*. John Wiley and Sons Inc; 2021. s. 1391–5.
6. Savarese L, Mormile I, Bova M, Petraroli A, Maiello A, Spadaro G, et al. Psychology and hereditary angioedema: A systematic review. Bd. 42, *Allergy and Asthma Proceedings*. OceanSide Publications Inc.; 2021. s. E1–7.
7. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2022;77(7):1961–90.



4. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	21. februar 2024	Godkendt af Medicinrådet.



5. Bilag

5.1 Opdateret litteratursøgning

Systematiske oversigter: 16.11.2023

Multifile search, OVID platform: Embase <1974 to 2023 November 15> Ovid MEDLINE(R)
ALL <1946 to November 15, 2023>

ID	Search	Hits
1	exp Angioedemas, Hereditary/	26423
2	(hereditary adj2 (angioedema* or angioneurotic edema*)).ti,ab.	7971
3	HAE.ti,ab.	8318
4	(C1 adj2 inhibitor adj2 deficiency).ti,ab.	2667
5	or/1-4	32132
6	Complement C1 Inactivator Proteins/	7938
7	Complement C1 Inhibitor Protein/	7412
8	Antibodies, Monoclonal, Humanized/	276823
9	((C1 or "complement 1") adj3 (inhibitor* or inactivator* or concentrate or plasma derived or subcutaneous or SC or intravenous or IV or replacement or prophyla*)).ti,ab.	10443
10	(pdC1-INH or C1-INH or C1INH).ti,ab.	4748
11	(Berinert* or Haegarda*).ti,ab.	374
12	Cinryze*.ti,ab.	147
13	(kallikrein adj2 (antibody or antibodies or mAb or inhibitor* or inactivator*)).ti,ab.	2178
14	(lanadelumab or Takhzyro*).ti,ab,nm.	340
15	(berotralstat or Orladeyo*).ti,ab,nm.	105
16	or/6-15	292335
17	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasynthes* or meta-analys* or metaanaly*).ti.	719010



ID	Search	Hits
18	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.	228625
19	systematic review.pt.	244838
20	Meta-Analysis.pt.	189871
21	Network Meta-Analysis/	13396
22	(search* adj3 (pubmed or medline) adj4 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psychinfo or psycinfo)).ti,ab.	137338
23	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn.	36460
24	or/17-23	892707
25	5 and 16 and 24	65
26	25 use medall	25
27	angioneurotic edema/	30351
28	(hereditary adj2 (angioedema* or angioneurotic edema*)).ti,ab.	7971
29	HAE.ti,ab.	8318
30	(C1 adj2 inhibitor adj2 deficiency).ti,ab.	2667
31	or/27-30	36191
32	complement component C1s inhibitor/	5960
33	((C1 or "complement 1") adj3 (inhibitor* or inactivator* or concentrate or plasma derived or subcutaneous or SC or intravenous or IV or replacement or prophyla*)).ti,ab.	10443
34	(pdC1-INH or C1-INH or C1INH).ti,ab.	4748
35	(Berinert* or Haegarda*).ti,ab.	374
36	Cinryze*.ti,ab.	147
37	kallikrein inhibitor/	690
38	(kallikrein adj2 (antibody or antibodies or mAb or inhibitor* or inactivator*)).ti,ab.	2178
39	lanadelumab/	416
40	berotralstat/	148



ID	Search	Hits
41	(lanadelumab or Takhzyro*).ti,ab.	333
42	(berotralstat or Orladeyo*).ti,ab.	104
43	or/32-42	15334
44	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasynthes* or meta-analys* or metaanaly*).ti.	719010
45	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.	228625
46	systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/	898848
47	(search* adj3 (pubmed or medline) adj5 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psychinfo or psycinfo)).ti,ab.	139752
48	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn.	36460
49	or/44-48	1094460
50	31 and 43 and 49	114
51	conference abstract.st,pt.	4966430
52	50 not 51	83
53	52 use oemezd	59
54	26 or 53	84
55	limit 54 to yr="2019-current"	39
56	remove duplicates from 55	26



Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library, Wiley platform

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Angioedemas, Hereditary] explode all trees	151
#2	(hereditary near/1 (angioedema* or angioneurotic edema*)):ti,ab	431
#3	hae:ti,ab	424
#4	(C1 near/1 inhibitor near/1 deficiency):ti,ab	30
#5	#1 or #2 or #3 or #4	536
#6	MeSH descriptor: [Complement C1 Inactivator Proteins] this term only	71
#7	MeSH descriptor: [Complement C1 Inhibitor Protein] explode all trees	107
#8	MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal, Humanized] this term only	6054
#9	((C1 or "complement 1") near/2 (inhibitor* or inactivator* or concentrate or plasma derived or subcutaneous or SC or intravenous or IV or replacement or prophyla*)):ti,ab	367
#10	(pdC1 next INH or C1 next INH or C1INH):ti,ab	254
#11	(Berinert* or Haegarda*):ti,ab	44
#12	Cinryze*:ti,ab	25
#13	(kallikrein near/1 (antibody or antibodies or mAb or inhibitor* or inactivator*)):ti,ab	143
#14	(lanadelumab or Takhzyro*):ti,ab	55
#15	(berotralstat or Orladeyo*):ti,ab	27
#16	{or #6-#15}	6632
#17	#5 and #16 with Cochrane Library publication date Between Jan 2019 and Nov 2023, in Cochrane Reviews	1



Primærlitteratur: 16.11.2023

Multifile search, OVID platform: Embase <1974 to 2023 November 15> Ovid MEDLINE(R)
ALL <1946 to November 15, 2023>

ID	Search	Hits
1	exp Angioedemas, Hereditary/	26423
2	(hereditary adj2 (angioedema* or angioneurotic edema*)).ti,ab.	7971
3	HAE.ti,ab.	8318
4	(C1 adj2 inhibitor adj2 deficiency).ti,ab.	2667
5	or/1-4	32132
6	Complement C1 Inactivator Proteins/	7938
7	Complement C1 Inhibitor Protein/	7412
8	Antibodies, Monoclonal, Humanized/	276823
9	((C1 or "complement 1") adj3 (inhibitor* or inactivator* or concentrate or plasma derived or subcutaneous or SC or intravenous or IV or replacement or prophyla*)).ti,ab.	10443
10	(pdC1-INH or C1-INH or C1INH).ti,ab.	4748
11	(Berinert* or Haegarda*).ti,ab.	374
12	Cinryze*.ti,ab.	147
13	(kallikrein adj2 (antibody or antibodies or mAb or inhibitor* or inactivator*)).ti,ab.	2178
14	(lanadelumab or Takhzyro*).ti,ab,nm.	340
15	(berotralstat or Orladeyo*).ti,ab,nm.	105
16	or/6-15	292335
17	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt.	693767
18	(random* or placebo).ti,ab.	3665010
19	trial.ti.	703247
20	Clinical Trials as Topic/	300095
21	or/17-20	4240463
22	5 and 16 and 21	703



ID	Search	Hits
23	(mouse or mice or rat or rats or animal or experimental model).ti.	3253068
24	exp Animals/ not Humans/	16859207
25	(Case Reports or Comment or Editorial or Guideline or Letter or Meeting Abstract or News or Practice Guideline).pt.	6668012
26	case report.ti.	707693
27	or/23-26	23761825
28	22 not 27	539
29	review.pt.	6383710
30	28 not 29	433
31	30 use medall	117
32	angioneurotic edema/	30351
33	(hereditary adj2 (angioedema* or angioneurotic edema*)).ti,ab.	7971
34	HAE.ti,ab.	8318
35	(C1 adj2 inhibitor adj2 deficiency).ti,ab.	2667
36	or/32-35	36191
37	complement component C1s inhibitor/	5960
38	((C1 or "complement 1") adj8 (inhibitor* or inactivator* or concentrate* or plasma derived or subcutaneous or SC or intravenous or IV or replacement or prophyla*)).ti,ab.	11970
39	(pdC1-INH or C1-INH or C1INH).ti,ab.	4748
40	(Berinert* or Haegarda*).ti,ab.	374
41	Cinryze*.ti,ab.	147
42	kallikrein inhibitor/	690
43	(kallikrein adj2 (antibody or antibodies or mAb or inhibitor* or inactivator*)).ti,ab.	2178
44	lanadelumab/	416
45	berotralstat/	148
46	(lanadelumab or Takhzyro*).ti,ab.	333



ID	Search	Hits
47	(berotralstat or Orladeyo*).ti,ab.	104
48	or/37-47	16797
49	crossover procedure/	75847
50	double blind procedure/	212387
51	randomized controlled trial/	1395287
52	single blind procedure/	52366
53	(random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.	4960414
54	or/49-53	5165166
55	36 and 48 and 54	750
56	(mouse or mice or rat or rats or animal or animals or experimental model).ti.	3335961
57	(exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)	12455843
58	(books or chapter or conference review or conference abstract or editorial or note or letter).pt,st.	9980813
59	practice guideline/ or case report/ or case report.ti.	3858071
60	or/56-59	25182332
61	55 not 60	394
62	review.pt.	6383710
63	61 not 62	311
64	63 use oemezd	166
65	31 or 64	283
66	limit 65 to yr="2019-current"	68
67	remove duplicates from 66	46



CENTRAL, Cochrane Library, Wiley platform

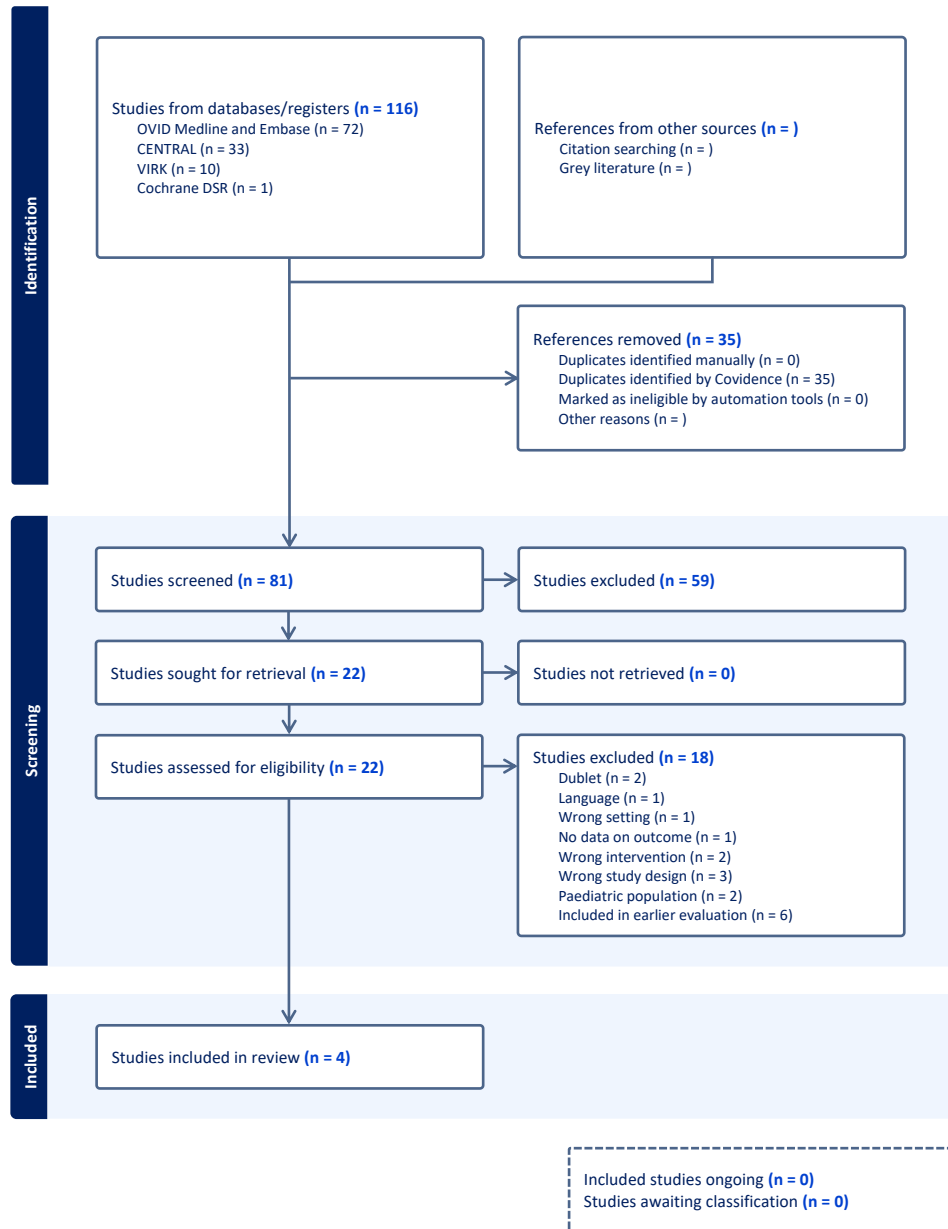
ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Angioedemas, Hereditary] explode all trees	151
#2	angioneurotic edema:kw	691
#3	(hereditary near/1 (angioedema* or angioneurotic edema*)):ti,ab	431
#4	hae:ti,ab	424
#5	(C1 near/1 inhibitor near/1 deficiency):ti,ab	30
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	977
#7	MeSH descriptor: [Complement C1 Inactivator Proteins] this term only	71
#8	MeSH descriptor: [Complement C1 Inhibitor Protein] explode all trees	107
#9	MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal, Humanized] this term only	6054
#10	complement component C1s inhibitor:kw	34
#11	((C1 or "complement 1") near/2 (inhibitor* or inactivator* or concentrate or plasma derived or subcutaneous or SC or intravenous or IV or replacement or prophyla*)):ti,ab	367
#12	(pdC1 next INH or C1 next INH or C1INH):ti,ab	254
#13	(Berinert* or Haegarda*):ti,ab	44
#14	Cinryze*:ti,ab	25
#15	kallikrein inhibitor:kw	13
#16	(kallikrein near/1 (antibody or antibodies or mAb or inhibitor* or inactivator*)):ti,ab	143
#17	(lanadelumab or Takhzyro*):ti,ab,kw	55
#18	(berotralstat or Orladeyo*):ti,ab,kw	27
#19	{or #7-#18}	6637
#20	#6 and #19	351
#21	clinicaltrials gov:so	257393
#22	NCT*:au	254661
#23	trialssearch:so	230659



ID	Search	Hits
#24	review:ti,pt	4891
#25	("conference abstract" or "conference proceeding");pt	226810
#26	(abstract or conference or congress or meeting or proceeding* or symposium):so,ti	49447
#27	annual meeting:ab	13928
#28	{or #21-#27}	766690
#29	#20 not #28 with Publication Year from 2019 to 2023, in Trials	33



5.2 PRISMA-diagram



Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk