



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego
Takhzyro (lanadelumab)
w ramach programu lekowego
„Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów
dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)”

Analiza weryfikacyjna

nr OT.4331.3.2020

Data ukończenia: 27 maja 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Shire Pharmaceuticals Ireland Limited Ireland w zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Shire Pharmaceuticals Ireland Limited Ireland.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Grup
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PKB	produkt krajowy brutto
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)

RCC	rak nerkowokomórkowy
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	37
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	39
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	39
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	39

4.3.	Komentarz Agencji	40
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	41
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	41
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	41
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	41
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	42
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	42
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	42
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	42
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	43
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	44
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	44
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	44
5.4.	Komentarz Agencji	44
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	45
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	45
6.1.1.	Dane wejściowe do modelu	45
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	49
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	49
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	50
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	51
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	52
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	53
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	55
11.	Kluczowe informacje i wnioski	56
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	59
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	60
14.	Źródła.....	61

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak PLR.4600.1344.2019.30.SS, 28.01.2020r.
pismaz Ministerstwa Zdrowia
przekazującego kopię wniosku wraz
z analizami

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy: Takhzyro (lanadelumab) 300 mg roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 05060147027884

Wnioskowane wskazanie: W ramach programu lekowego: „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- [REDACTED]
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto: [REDACTED] zł

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED] – NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited Ireland,
50 – 58, Dublin 2,
Baggot Street Lower, Block 2 & 3
Miesian Plaza,

Wnioskodawca

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 28.01.2020 r., znak PLR.4600.1344.2019.30.SS (data wpływu do AOTMiT 28.01.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Takhzyro (lanadelumab) 300 mg roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 05060147027884

w ramach programu lekowego „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21.05.2020 r., znak OT.4331.3.2020.KD.9 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 13.03.2020 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza Problemu Decyzyjnego TAKHZYRO (lanadelumab) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, [REDAKTOWANE], Kraków 2020
- Analiza kliniczna TAKHZYRO (lanadelumab) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, [REDAKTOWANE], Kraków 2020
- Analiza ekonomiczna TAKHZYRO (lanadelumab) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, [REDAKTOWANE], Kraków 2020
- Analiza wpływu na budżet płatnika TAKHZYRO (lanadelumab) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, [REDAKTOWANE], Kraków 2020
- Analiza racjonalizacyjna TAKHZYRO (lanadelumab) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, [REDAKTOWANE], Kraków 2020
- uzupełnienie do raportu HTA dla leku TAKHZYRO (lanadelumab) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4331.3.2020.KD.9

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Takhzyro (lanadelumab) 300 mg roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 05060147027884
Kod ATC	B06AC05
Substancja czynna	Lanadelumab
Wnioskowane wskazanie	Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa to 300 mg lanadelumabu co 2 tygodnie. Zmniejszenie dawki do 300 mg lanadelumabu co 4 tygodnie można rozważyć u pacjentów, w szczególności u tych z małą masą ciała, u których nastąpiło stabilne ustąpienie napadów w trakcie leczenia. Produkt leczniczy TAKHZYRO nie jest przeznaczony do stosowania w leczeniu ostrych napadów HAE
Droga podania	Roztwór do wstrzykiwań.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Lanadelumab to całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne (IgG1/łańcuch lekki κ). Lanadelumab hamuje czynną aktywność proteolityczną kalikreiny osoczowej. Zwiększona aktywność kalikreiny osoczowej prowadzi do napadów obrzęku naczynioruchowego u pacjentów z HAE poprzez proteolizę kininogenu o dużej masie cząsteczkowej (ang. high-molecular-weight-kininogen, HMWK), wskutek czego powstaje rozszczepiony HMWK (ang. cleaved HMWK, cHMWK) i bradykinina. Lanadelumab zapewnia stałą kontrolę aktywności kalikreiny osoczowej, a tym samym ogranicza wytwarzanie bradykininy u pacjentów z HAE.

Źródło: ChPL Takhzyro

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego Upravi (seleksypag)

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/18/1340/001 (22.11.2018)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy TAKHZYRO jest wskazany do stosowania w ramach rutynowej profilaktyki nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. hereditary angioedema, HAE) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p><u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u></p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p> <p><u>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</u></p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> na żądanie Europejskiej Agencji Leków; w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Źródło: ChPL Takhzyro

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Upravi nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

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

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy włączenia do refundacji produktu leczniczego Takhzyro (lanadelumab) w ramach programu lekowego „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)”.

Analizy wnioskodawcy obejmują wnioskowaną populację.

Produkt leczniczy Takhzyro miałby być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwi także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej oceniany lek, jak i większość świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego, będą bezpłatne dla pacjenta.

Poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję w odniesieniu do ocenianej technologii medycznej.

Tabela 5. Ocena ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab.med Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	dr hab. n. med. Grzegorz Porębski Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej Collegium Medicum UJ
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Nie widzę problemów	Brak obecnie obiektywnego i ogólnie przyjętego biomarkera ciężkości choroby, dlatego konieczne jest bardzo staranne monitorowanie częstości i ciężkości napadów we współpracy z chorymi, którzy prowadzą dzienniczki objawów (napadów obrzęku) i zużycia leków doraźnych do przerywania napadów.
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Leczenie w programie lekowym, koordynowanie przez Zespół w znacznej mierze zmniejsza możliwości nadużyć/ niewłaściwego zastosowania	Jw.
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	działania edukacyjne; wprowadzenie programu lekowego; rejestr pacjentów; umieszczenie HAE w programie chorób rzadkich MZ	Dostępność leków pierwszego wyboru (w/w) do zapobiegania napadom obrzęków.

3.2. Problem zdrowotny

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

Definicja problemu zdrowotnego

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

Etiologia

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

- typ I – charakteryzuje się zmniejszeniem stężenia C1-inhibitora, wynikającym z mutacji genu zlokalizowanego na chromosomie 11 (dziedziczenie autosomalne dominujące albo nowa mutacja); obrzęk pojawia się po urazie, zabiegu chirurgicznym lub stomatologicznym, w związku z toczącym się zakażeniem, w stresie emocjonalnym, po przyjęciu estrogenów lub leków z grupy ACEi, po nadużyciu alkoholu lub bez uchwytnej przyczyny; 85% wszystkich przypadków;
- typ II – charakteryzuje się zmniejszoną aktywnością C1-inhibitora (stężenie jest prawidłowe) – objawy tak jak w typie I; U większości chorych z typem I i II HAE stwierdza się mutację genu SERPING1.
- typ III – związany z mutacją genu dla czynnika krzepnięcia XII zlokalizowanego na chromosomie 5 (dziedziczenie autosomalne dominujące); ponadto, w tym typie HAE stwierdza się obecność mutacji angiopoetyny 1 (HAE-ANG), plazminogenu (HAE-PLG); mechanizm powstawania HAE typu III nie jest

do końca poznany; Najczęściej dotyczy kobiet, u których stwierdza się prawidłową aktywność C1-INH oraz występowanie klasycznych ataków obrzęku naczynioruchowego, nieodpowiadającego na leczenie lekami antyhistaminowymi i GKS; ataki nierzadko związane są ze stanami przebiegającymi z podwyższonym stężeniem estrogenów (np. w ciąży lub podczas zastępczej terapii estrogenowej) (Lumry 2013, Porębski 2018, Nowicki 2018).

Obraz kliniczny

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

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

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

Epidemiologia

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

Rokowanie

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

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

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

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

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję.

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg. ekspertów klinicznych

Oceniana populacja		prof. dr hab. med Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	dr hab. n. med. Grzegorz Porębski Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej Collegium Medicum UJ
Dorośli pacjenci leczeni w ramach pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego	Obecna liczba chorych w Polsce	Ok. 400 pacjentów > 12 roku życia	Okolo 400
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Ok. 25 u osób >12 roku życia	Okolo 15

Oceniana populacja		prof. dr hab. med Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	dr hab. n. med. Grzegorz Porębski Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej Collegium Medicum UJ
o oraz pacjenci dorośli po jednej wcześniejszej terapii zaawansowanego raka nerkwokomórkowego z zastosowaniem cytokiny	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	10% -15%	Okolo 15%
	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Stobiecki M, i Czarnobilska E, Obtulowicz K. Nabyty obrzęk naczynioruchowy – kliniczna charakterystyka chorych diagnozowanych w kierunku nabytego niedoboru C1 inhibitora w latach 2012-2016. Przegląd Lekarski 2016;73; 12; Czarnobilska E, Bulanda M, Podgrajny I, Czarnobilska M, Klimaszewska-Rembiasz M. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy u dzieci . Przegląd Lekarski 2017; 74(11):616-620; Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren CF, Lindfors A, Mallbris L, Björkander J. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. Allergy Asthma Proc. 2014;35(2):185-90.	<i>Liczba chorych i nowych zachorowań: Dane szacunkowe</i> <i>Odesetek, u których oceniana technologia byłaby stosowana: Porebski et al. Allergy Asthma Clin Immunol 2019, 15(Suppl 4):45</i>

W tabeli poniżej przedstawiono dane Narodowego Funduszu Zdrowia dot. liczby pacjentów powyżej 12 r.ż. z rozpoznaniem ICD-10 D84.1 – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy.

Tabela 7. Populacja pacjentów z HAE wg danych NFZ

Rok	Liczba pacjenów
2019	274
2018	295

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.05.2020 r. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia najnowszych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących sposobu postępowania w HAE:

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

- Trip DataBase.

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

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

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

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

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

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	indywidualnych. Wśród leków zalecanych przez komitet FNCA wyróżnia się: kwas traneksamowy, progesteron, danazol i C1-INH. W tabeli poniżej przedstawiono zalecane preparaty w zależności od płci
Longhurts 2015 Konsensu ekspertów Wlk. Brytania	Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków HAE zalecane jest u chorych, u których stwierdza się występowanie ≥ 2 ataków/tydz. W wytycznych wymieniono: leczenie antyfibrynolityczne – niska skuteczność, u niektórych pacjentów może być korzystne; androgeny – skuteczne u większości chorych; C1-INH – zalecane, gdy leczenie ostrych ataków nie jest wystarczające
NMG 2014 Świat	Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków obrzęku powinno zostać rozważone u każdego pacjenta, u którego stwierdzono ≥ 1 ciężki atak HAE w miesiącu, a leczenie ostrych epizodów jest niewystarczające. Eksperti zalecają stosowanie kwasu traneksamowego, androgenów oraz pdC1-INH. Stosowanie kwasu traneksamowego w prewencji długotrwałej wydaje się mniej skutecznym postępowaniem niż leczenie androgenami. Najbardziej skutecznym postępowaniem jest terapia pdC1-INH.
HAIWG 2014 Świat	Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających epizodów obrzęku powinna zostać wdrożona u chorych, u których zastosowanie standardowego leczenia ostrych ataków nie zmniejsza obciążenia chorobą i nie poprawia jakości życia chorych. W prewencji rekomenduje się stosowanie leczenia antyfibrynolitycznego, androgenów lub pdC1-INH. Preparaty antyfibrynolityczne są obecnie rzadko stosowane ze względu na większą skuteczność pozostałych dwóch terapii. Nie podano szczegółowej kolejności i preferencji wyboru poszczególnych technologii w ramach rutynowego zapobiegania nawracających ataków HAE. Podkreśla się znacznie indywidualnego podejścia terapeutycznego w leczeniu pacjentów z powyższym rozpoznaniem..
JACR 2012 Japonia	W ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków obrzęku pacjentów z rozpoznaniem HAE oraz przebyłym obrzękiem krtani w wywiadzie, objawami występującymi ≥ 1 raz w miesiącu i/lub objawami trwającymi przez > 5 dni w miesiący można stosować: kwas traneksamowy – 30-50 mg/kg/d podawany w dwóch dawkach 2-3 razy dziennie, danazol – 2,5 mg/kg/d do maksymalnej dawki 200 mg/d przez 1 mies.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w niniejszej w AWA.

Przedstawione w niniejszej AWA opinie ekspertów przygotowano bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab.med Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	dr hab. n. med. Grzegorz Porębski Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej Collegium Medicum UJ
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<ul style="list-style-type: none"> • Berinert (w napadach HAE) • Firazyl (w napadach HAE) • Ruconest (w napadach HAE) • Berinert (profilaktyka przedzabiegowa) • Lanadelumab (profilaktyka długoterminowa) 	Doustnie Danazol lub Exacyl
Technologia najtańsza	Nie wskazano	Oba leki stosunkowo tanie
Technologia najskuteczniejsza	Nie wskazano	Danazol skuteczniejszy

Tabela 9. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie

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

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. w leczeniu HAE dostępne są następujące technologie:

- nnhibitor C1-esterazy, ludzki (Berinert 1500, Berinert 500) we wskazaniu: Przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtani lub jamę brzuszną; Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród),
- ikatybant (Firazyr) we wskazaniu: leczenie ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1,
- konestat alfa (Ruconest) we wskazaniu: Przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtani lub jamę brzuszną.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
brak rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów HAE, co w badaniach klinicznych odpowiada placebo	<p>Leczenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego można podzielić na leczenie stosowane w ostrym ataku HAE („na żądanie”) oraz rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków HAE. Leczenie stosowane w ostrym ataku HAE uwarunkowane jest jego w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego lokalizacją oraz nasileniem objawów. Zwykle obejmuje suplementację inhibitorem C1 esterazy (C1-INH) lub hamowanie produkcji bradykininy i blokowanie swoistego receptora bradykininy typu 2 (B2R).</p> <p>W leczeniu zapobiegawczym wyróżnia się leczenie krótkoterminowe stosowane u chorych poddawanych zabiegom związanym z uciskiem lub naruszającym ciągłość górnego odcinka przewodu pokarmowego lub dróg oddechowych (przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym) oraz rutynowe leczenie zapobiegawcze stosowane długoterminowo. Wdrożenie terapii długoterminowej powinno być rozważone u chorych z nawracającymi ciężkimi atakami, w tym częstym występowaniem ataków zagrażających życiu (obejmujących krtań, gardło lub jamę ustną) i wymagających w konsekwencji podania leku ratunkowego, co istotnie wpływa na jakość życia chorych.</p> <p>Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej, zarówno polskimi jak i zagranicznymi, w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego stosowany jest osoczopochodny C1-INH (pdC1-INH), natomiast jako leki drugiego wyboru zaleca się zastosowanie androgenów, a w dalszej kolejności leczenia antyfibrynolitycznego. Lanadelumab jest wymieniany wśród opcji rutynowego leczenia zapobiegawczego tylko w najnowszych wytycznych W Polsce spośród leków stanowiących osoczopochodny koncentrat C1-INH finansowaniem ze środków publicznych objęty jest wyłącznie Berinert, jednak może być on podawany jedynie w ramach leczenia „na żądanie” lub w ramach profilaktyki krótkoterminowej. Z kolei spośród androgenów i leków antyfibrynolitycznych wymienianych w wytycznych do stosowania na terenie Polski dopuszczone są wyłącznie preparaty zawierające danazol oraz kwas traneksa mowy, jednak nie są one zarejestrowane ani finansowane w leczeniu HAE. W polskich warunkach zatem zastosowanie androgenów lub leczenia antyfibrynolitycznego miałyby charakter postępowania poza zarejestrowanymi wskazaniami (off-label)</p>	Wybór budzi wątpliwości, patrz komentarz pod tabelą

Należy podkreślić, że zarówno w trakcie leczenia rutynowego z wykorzystaniem lanadelumabu, jak również w przypadku jego braku pacjenci nadal mogą stosować leczenie doraźne.

Wybór komparatorów budzi wątpliwości – wydaje się, że wnioskowaną technologię należy dodatkowo porównać z długotrwałym stosowaniem refundowanego leku Berinert.

Lek Berinert (ludzki inhibitor C1-esterazy) jest refundowany w ramach listy aptecznej w dwóch wskazaniach:

1. przerywanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną,
2. przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród).

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi oraz rekomendacjami refundacyjnymi, częste stosowanie leku Berinert stanowi formę profilaktyki napadów HAE. W szczególności ekspert kliniczny przywołany przez NICE zauważa, że „leczenie stanów ostrych z wykorzystaniem C1-INH może odpowiadać długoterminowej profilaktyce C1-INH (zgodnie z zaleceniami NHS England), jeśli jest często stosowane (np. kilka razy w tygodniu)”¹. W warunkach polskich, z uwagi na szerokie wskazania refundacyjne oraz odpłatność ryczałtową, lek może być często stosowany przez pacjentów szczególnie narażonych na napady HAE, a zatem stanowić formę profilaktyki długoterminowej. Warto zaznaczyć, że wytyczne NICE opierają się na przedstawionym przez wnioskodawcę porównaniu ze stosowaniem leków zawierających C1-INH, co w warunkach polskich odpowiada stosowaniu leku Berinert. Porównanie pośrednie przedstawione NICE wskazuje na lepsze wyniki zdrowotne stosowania Takhzyro w stosunku do leków zawierających ludzki inhibitor C1-esterazy, w tym Berinert.

¹ „acute treatment with a C1-INH can be similar to long-term preventive C1-INH treatment (as described in NHS England's commissioning policy) if it is offered frequently (for example, several times per week)”

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta606/chapter/3-Committee-discussion#treatment-pathway-and-comparators> pkt. 3.3, dostęp 21.05.2020

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Zgodnie ze wskazaniem wnioskodawcy celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Takhzyro (lanadelumab) w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*, HAE), w ramach proponowanego programu lekowego.

W tabelach poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

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

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu analizy efektywności klinicznej wnioskowanej technologii, zgodnie z wytycznymi AOTMiT dokonano przeszukania następujących baz danych: Pubmed (MEDLINE), Embase (Elsevier) oraz The Cochrane Library. Dodatkowo korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov*; *EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*). Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych:

- *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Annual Meeting – World Allergy Organization International Scientific Congress (AAAAI/WAO Joint Congress)* – lata 2016-2019;
- *Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI Congress)* – lata 2016-2019;
- *World Allergy Congress (WAC)* – rok 2016;
- *Eastern Allergy Conference (EAC)* – lata 2016-2018;
- *Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology (CSACI)* – rok 2018.

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, celem identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych dokonano przeglądu Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz stron agencji regulatorowych.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczące ocenianej technologii medycznej, tj. pierwotne i wtórne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa).

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy dokonywana była niezależnie przez 2 analityków, w oparciu o szczegółowy protokół, a ostateczna selekcja w razie wystąpienia niezgodności, dokonywana była z udziałem trzeciego badacza, aż do uzyskania konsensusu. W strategii wyszukiwania nie definiowano poszukiwanych punktów końcowych, obejmując tym samym wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączono publikacje w języku polskim i angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

Ostatniego przeszukiwania źródeł informacji medycznej dokonano dnia 19.02.2020. W opinii Analityków Agencji wyszukiwanie zostało przeprowadzone prawidłowo. W wyniku wyszukiwań własnych Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badania pierwotne

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

- *Banerji 2017* – publikacja główna do badania *DX-2930-02*, zawierająca protokół, wyniki skuteczności i bezpieczeństwa;
- *Banerji 2018* – publikacja główna do badania *HELP*, zawierająca protokół, wyniki skuteczności i bezpieczeństwa oraz oceny jakości życia;
- *Riedl 2017* – publikacja zawierająca protokół badania *HELP OLE*.

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

Dodatkowo włączono abstrakty doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe lub aktualne wyniki do badań *HELP* (łącznie 18): *Banerji 2019*, *Busse 2019*, *Banerji 2018a*, *Bernstein 2018*, *Cicardi 2019*, *Jacobs 2019*, *Jain 2019*, *Johnston 2018*, *Johnston 2018a*, *Lumry 2018*, *Maurer 2018*, *Maurer 2018a*, *Riedl 2019*, *Riedl 2018*, *Staubach 2019*, *Tachdijan 2018*, *Zanichelli 2018*.

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano badanie kliniczne III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem *Hereditary Angioedema Long-term Prophylaxis HELP* (NCT02586805), w którym oceniano

efektywność kliniczną lanadelumabu względem placebo w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Wyniki kliniczne badania *HELP* opisano w 1 publikacji, *Banerji 2018* (publikacja główna zawierająca protokół badania, wyniki skuteczności i bezpieczeństwa oraz ocenę jakości życia) oraz abstraktach doniesień konferencyjnych: *Banerji 2019*, *Busse 2019*, *Banerji 2018a*, *Bernstein 2018*, *Johnston 2018*, *Johnston 2018a*, *Lumry 2018*, *Maurer 2018*, *Maurer 2018a* i *Zanichell 2018*.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
<p>HELP (<i>Banerji 2018</i>) <u>Zródło finansowania:</u> <i>Dyax Corp</i></p> <p>Identyfikatory badania: NCT02586805</p>	<p>Badanie 3. fazy, wieloośrodkowe, randomizowane, z podwójnym zaślepieniem, kontrolowane placebo</p> <p>Opis metody randomizacji: tak (randomizacja 2:1; z wykorzystaniem sytemu IWRS (z ang. <i>Interactive Web-based Randomization System</i>)</p> <p>* chorzy przydzielani</p> <p>Zaślepienie: tak (podwójne)</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA</p> <p>Liczba ośrodków: 41 (Kanada, Europa, Jordania, USA)</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak</p> <p>Okres obserwacji: 26 tygodni.</p> <p>Hipoteza badawcza: <i>superiority</i></p>	<p>Interwencja: lanadelumab s.c., 150 mg/ml w dawkach: 150 mg co 4 tyg., 300 mg co 4 tyg., 300 mg co 2 tyg.</p> <p>Wszyscy pacjenci w badaniu otrzymywali wstrzyknięcia co 2 tyg., a chorzy, którzy otrzymywali leczenie co 4 tygodnie, co drugi tydzień mieli podawane placebo.</p> <p>Komparator: placebo (roztwór o pH 6,0, zawierający nieaktywne składniki badanego leku 30mM dwuwodnego fosforanu sodu, 19,6 mM kwasu cytrynowego, 50mM histydyny, 90mM chlorku sodu, 0,01% polisorbatu 80).</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Udokumentowane rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (typ I lub II), tj. spełnienie wszystkich kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> – udokumentowane wywiadem objawy odpowiadające obrazowi klinicznemu HAE (setki podskórnych lub śluzówkowych obrzęków bez świądu, bez towarzyszącej pokrzywki); – wyniki badań laboratoryjnych potwierdzające HAE typu I lub II: czynnościowe stężenie C1-INH < 40% normy; pacjenci z stężeniem 40-50% normy mogli być włączeni pod warunkiem jednoczesnego potwierdzenia stężenia C4 poniżej normy; pacjenci mogli zostać poddani ponownym testom, jeżeli wyniki były niespójne z wywiadem medycznym lub w ocenie badacza były zaburzone przez wcześniej stosowane rutynowe leczenie zapobiegawcze; – spełnienie przynajmniej jednego z wymienionych: wiek w momencie wystąpienia pierwszego ataku HAE ≤ 30 lat, wywiad rodzinny odpowiadający występowaniu HAE typu I lub II, stężenie C1q w granicach normy. • stwierdzenie ≥ 1 ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego potwierdzonego przez badacza w ciągu 4 tygodni okresu wprowadzającego • ≥ 12 lat w momencie kwalifikacji; • dowolna płeć; • wymagano by dorośli pacjenci oraz opiekunowie dzieci < 18 r.ż. byli zdolni do 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Średnia liczba ataków HAE przypadająca na 26-tygodniowy okres leczenia (0-182 dni); • Przeżycie całkowite. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Średnia liczba ataków HAE w okresie od 14 dni po rozpoczęciu leczenia, w ramach zaplanowanej analizy <i>post-hoc</i> w okresie od 70 dnia do 182 dnia trwania próby <i>HELP</i> • Średnia liczba ataków HAE wymagająca leczenia ratunkowego przypadających na 26-tygodniowy okres leczenia (0-182 dni); • Średnia liczba ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (0-182 dni); • Odpowiedź na leczenie; • Liczba pacjentów, u których w 26-tygodniowym okresie nie wystąpiły ataki HAE; • Średnia liczba dni w miesiącu bez ataków HAE; • Liczba pacjentów z atakami HAE wg kategorii nasilenia (łagodne, umiarkowane, ciężkie w okresie od 0-182 dni); • Średnia liczba ataków zagrażających życiu (od 0-182 dni); • Leczenie wspomagające stosowane w czasie

Badanie	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
			<p>przeczytania, zrozumienia i podpisania świadomej zgody;</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku rozrodczym, aktywni seksualnie muszą stosować antykoncepcję w czasie trwania badania. <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dostępne w Wnioskodawcy. AKL <p>Liczba pacjentów:</p> <p>Interwencja:</p> <p>LANA 300 mg e2w: n=27; LANA 300 mg e4w: n=29;</p> <p>Komparator:</p> <p>PBO: n=41.</p>	<p>ataku HAE (od 0-182 dni);</p> <ul style="list-style-type: none"> Średni czas trwania ataku HAE; Badania laboratoryjne; Jakość życia. <p>Bezpieczeństwo stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia; Poszczególne TEAEs występujące u $\geq 5\%$ pacjentów z łącznej grupy chorych leczonych LANA (nie uwzględniano ataków HAE).

W ramach badania po etapie skringingu chorzy uczestniczyli w 4-tygodniowym okresie wprowadzającym (*run-in*), w czasie którego określano wyjściową częstość ataków choroby. Okres ten był poprzedzony ≥ 2 tygodniowym okresem eliminacji leków z organizmu (*wash-out*) stosowanych w leczeniu zapobiegawczym u chorych stosujących wyjściowo taką formę leczenia. Chorych z ≥ 1 atakiem choroby potwierdzonym przez badacza w ciągu 4-tygodni przydzielano do grup otrzymujących lanadelumab lub placebo w stosunku 2:1. Chorzy, u których w okresie wprowadzającym nie stwierdzono ≥ 1 ataku choroby potwierzonego przez badacza, mogli mieć przedłużony okres obserwacji o kolejne 4 tygodnie, w których wymagano by wystąpiły ≥ 2 ataki choroby potwierdzone przez badacza, i również zostać poddani randomizacji.

Pacjenci przydzieleni do ramienia leczenia aktywnego byli rozdzielani w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących lanadelumab w dawce 150 mg co 4 tygodnie, 300 mg co 4 tygodnie lub 300 mg co 2 tygodnie. W analizie Wnioskodawcy uwzględniono wyniki wyłącznie dla grup chorych otrzymujących lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie (e2w) lub w dawce 300 mg co 4 tygodnie (e4w), ponieważ jest to dawkowanie zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Okres trwania leczenia aktywnego wynosił 26 tygodni. Pacjentom, którzy ukończyli pełen okres leczenia proponowano udział w fazie leczenia bez zaślepienia, *HELP OLE* (NCT02741596), a pacjentom nieprzechodzącym do fazy rozszerzonej oceniano pod kątem bezpieczeństwa przez kolejne 8 tygodni. Rekrutacja do badania była prowadzona w 41 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Europie i Jordanii. W badaniu *HELP* zakładano hipotezę wyższości (*superiority*) lanadelumabu nad placebo w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim była ocena redukcji ataków choroby w czasie 26 tygodni okresu leczenia. W etapie skringingu do badania *HELP* wzięło udział 159 pacjentów, spośród których 33 (20,8%) nie zostało dopuszczonych do etapu randomizacji, w tym 4 (2,5%) osoby z powodu nieosiągnięcia minimalnej liczby ataków choroby w okresie wprowadzającym (*run-in*).

Łącznie 125 chorych zostało poddanych randomizacji, w tym 27 pacjentów do grupy otrzymującej lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie, 29 pacjentów do grupy otrzymującej lanadelumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie i 41 pacjentów do grupy placebo (w analizach Wnioskodawcy nie uwzględniano grupy lanadelumabu w dawce 150 mg co 4 tygodnie, ponieważ nie jest to dawkowanie zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Do badania włączano pacjentów z udokumentowanym rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczyń ruchomych. Spośród nich większość prezentowała typ I HAE (90,7% łącznie we wszystkich grupach), co jest zgodne z rozkładem populacyjnym dla tej jednostki chorobowej.

Do obu ramion badania włączono chorych w zbliżonym wieku (średnia 40,0 lat), z najliczniej reprezentowaną grupą pacjentów w wieku od 18 do < 65 lat (88,7% łącznie we wszystkich grupach). Średni wiek w momencie wystąpienia objawów HAE wynosił 13,3 lat.

Mediana liczby ataków HAE w okresie 12 miesięcy przed skiringiem wynosiła 20 (IQR: 8-36) w grupie lanadelumabu e2w, 24 (IQR: 12-50) w grupie lanadelumabu e4w i 30 (IQR: 17-59) w grupie placebo, u większości chorych odnotowano w wywiadzie ataki obejmujące krtań (66,0% łącznie we wszystkich grupach).

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

Rutynowe leczenie zapobiegawcze ataków HAE w okresie 3 miesięcy przed skringiem stosowała ponad połowa chorych z wyróżnionych grup (odpowiednio 51,9% i 69,0% vs 58,5% w grupach, gdzie podawano lanadelumab e2w lub e4w vs placebo). Wśród pacjentów przypisanych do grupy lanadelumabu dawce 300 mg e2w lub e4w lub placebo najczęściej w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego podawano inhibitor C1-esterazy (52,6% łącznie we wszystkich grupach).

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

Wszyscy pacjenci zostali uwzględnieni w analizach skuteczności i bezpieczeństwa. Większość chorych ukończyła pełen okres leczenia, odpowiednio 25 i 26 chorych w grupach LANA uwzględnionych w analizie i 35 chorych w grupie PBO. Przerwanie udziału w badaniu było związane z wycofaniem zgodny przez pacjenta (odpowiednio n=2, n=1 i n=3 w grupie LANA 300 mg e2w, LANA 300 mg e4w i PBO), wycofaniem decyzji lekarza (n=1 w grupie PBO), występującymi zdarzeniami niepożądanymi (w grupie PBO n=2 i n=1 w grupie LANA 300 mg e4w) oraz utratą z obserwacji (n=1 w grupie LANA 300 mg e4w).

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

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

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT wg zaleceń Cochrane

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

W badaniu *HELP* zastosowano poprawny sposób randomizacji w stosunku 2:1 do grup otrzymujących lanadelumab lub placebo, z wykorzystaniem systemu IWRS (ang. *Interactive Web-based Randomization System*) stratyfikowanych z zastosowaniem następujących bloków: chorzy nieleczeni vs leczeni (tj. otrzymujący leczenie zgodne z protokołem badania *Banerji 2017*), częstość ataków choroby w 4-tygodniowym okresie wprowadzającym (od 1 do < 2, od 2 do < 3, ≥ 3).

Odtajenie kodów randomizacyjnych możliwe było: przez sponsora badania dla pojedynczych chorych tylko w przypadku konieczności przeprowadzenia analizy bezpieczeństwa przez komitet oceniający bezpieczeństwo (ang. *Study Safety Committee*, SSC); gdy podejrzewano wystąpienie AEs w ramieniu LANA lub w przypadku sytuacji zagrażających życiu.

W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie – zaślepienie uczestników, opiekunów uczestników poniżej < 18 r.ż i badaczy oraz personelu (do momentu zakończenia okresu leczenia), a także sponsora badania, które utrzymywano za pomocą stosowanego w badaniu placebo. Ocena bezpieczeństwa dokonywana była przez niezależną komisję oceniającą (*Data Safety Monitoring Board*, DSMB). Mając powyższe na uwadze Wnioskodawca, a także Analitycy Agencji ryzyko popełnienia błędu systematycznego wynikającego

z zastosowania nieprawidłowej procedury randomizacji, czy też związane z brakiem zaślepienia procedury randomizacji, a także zaślepienia pacjentów, personelu medycznego i oceny wyników uznali za niskie.

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

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- zidentyfikowano tylko jedno badanie III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (*HELP*) oraz jedno badanie fazy Ib z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (*DX-2930-02*); należy jednak podkreślić, że oceniana jednostka należy do chorób rzadkich i dostępne dane kliniczne są ograniczone, jakkolwiek pochodzą z badań z randomizacją, których przeprowadzenie nie jest częste w przypadku leków sierocych;
- Do badania *HELP* włączano chorych ze stwierdzonym przynajmniej 1 atakiem HAE, potwierdzonym przez badacza w ciągu 4 tygodni okresu wprowadzającego. Włączając chorych do badania *HELP* nie uwzględniano w kryteriach ciężkości i lokalizacji ataków HAE. Brak jest możliwości precyzyjnego oszacowania odsetka chorych z badania *HELP* spełniających kryteria włączenia do programu lekowego w zakresie występowania ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego w przeszłości

Można jednak przyjąć, że większość chorych spełniała kryteria włączenia do programu w kontekście tego kryterium, ponadto skuteczność lanadelumabu spójnie potwierdzono w różnych wyróżnionych grupach pacjentów, w tym pod względem liczby ataków w przeszłości;

- stosunkowo niska liczebność grup w badaniu *HELP* spowodowała różnice w zakresie niektórych charakterystyk wyjściowych chorych. Jak wspomniano jednak, HAE zaliczana jest do chorób rzadkich, co stanowi poważne ograniczenie możliwości rekrutacji chorych do badania;
- badanie *HELP* charakteryzowało się stosunkowo krótkim okresem obserwacji (26 tygodni), co utrudnia długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii lanadelumabem. Należy jednak pamiętać, że większość chorych wzięła udział w fazie wydłużonej, bez zaślepienia (*HELP OLE*), która dostarczyła wyników dla dłuższej obserwacji (ok. 1 roku), przy czym wyniki tej próby klinicznej nie są jeszcze dostępne w formie publikacji pełnotekstowej;
- w badaniu *HELP* drugorzędowe punkty końcowe oraz punkty końcowe o charakterze eksploracyjnym częściowo wykorzystywały te same dane, które były oceniane w ramach punktu pierwszorzędowego;
- w badaniu *HELP* nie oceniano śmiertelności/przeżywalności chorych, jednak ocena tego punktu końcowego w przypadku chorób rzadkich, do których zaliczane jest HAE jest utrudniona.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

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

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badanie HELP

Ocena skuteczności lanadelumabu była oparta o ocenę częstości i rodzaju występujących ataków HAE. Raportowanie ataków, ich ocena przez badaczy oraz gromadzenie danych na ich temat odbywało się zgodnie z protokołem HAARP (*HAE Attack Assessment and Reporting Procedures*). W czasie trwania badania *HELP* w czasie trwania badania *HELP* chorzy lub ich opiekunowie byli poinstruowani, aby raportować szczegółowo ataki HAE w czasie nieprzekraczającym 72 godzin od ich wystąpienia. Istniała również możliwość zastosowania urządzeń monitorujących ataki HAE (*memory aids*), jeśli to było pożądane przez pacjenta. W celu potwierdzenia ataku HAE musiał on spełniać przynajmniej jedno z poniższych kryteriów:

- obrzękowy obrzęk – obrzęk skórny obejmujący kończynę, twarz, szyję i/lub okolice moczowo-płciowe;
- obrzęk jamy brzusznej – ból w obrębie jamy brzusznej z/bez rozdęcia, nudności, wymioty, lub biegunka;
- obrzęk krtani – stridor, duszność, trudności w mówieniu, trudności w połykaniu, zaciśnięcie gardła lub obrzęk języka, podniebienia, jęczyczka lub krtani.

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

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

W przypadku, gdy były dostępne dodatkowe wyniki dla ocenianych punktów końcowych, np. analizy w podgrupach w opisie skuteczności uwzględniono jedynie podgrupy wyróżnione w oparciu o kluczowe parametry tj. wyjściowe stosowanie rutynowego leczenia zapobiegawczego, częstość ataków HAE lub typ HAE.

Pierwszorzędowy punkt końcowy

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

Tabela 14. Średnia liczba ataków HAE; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie HELP. Pierwszorzędowy punkt końcowy

LANA 300 mg e2w (N=27)	LANA 300 mg e4w (N=29)	PBO (N=41)	LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
			MD (95% CI), p	RR (95% CI), p	MD (95% CI), p	RR (95% CI), p
Średnia (95% CI)	Średnia (95% CI)	(Średnia 95% CI)				
Ogółem						
0-182 dni						
0,26 (0,14; 0,46)	0,53 (0,36; 0,77)	1,97 (1,64; 2,36)	-1,71 (-2,09; -1,33), p < 0,001	0,13 (0,07; 0,24), p < 0,001	-1,44 (-1,84; -1,04), p < 0,001	0,27 (0,18; 0,41), p < 0,001

LANA 300 mg e2w vs PBO

W trakcie okresu leczenia (0-182 dni) odnotowano średnio 0,26 (95% CI: 0,14; 0,46) ataków HAE/miesiąc w grupie LANA 300 mg e2w i 1,97 (95% CI: 1,64; 2,36) ataków HAE/miesiąc w grupie PBO. Różnica średnich pomiędzy grupą LANA 300 mg e2w a grupą PBO wyniosła -1,71 (95% CI: -2,09; -1,33), p < 0,001, co świadczy o znamienym zmniejszeniu częstości ataków HAE w trakcie leczenia lanadelumabem. Wartość częstości wskaźnika (*rate ratio*) wyniosła RR=0,13 (95% CI: 0,07; 0,24), p < 0,001. Oznacza to, że częstość występowania ataków HAE została zredukowana o 87%.

LANA 300 mg e4w vs PBO

Średnia częstość występowania ataków HAE/miesiąc w trakcie obserwacji (0-182 dni) wyniosła 0,53 (95% CI: 0,36; 0,77) w ramieniu LANA 300 mg e4w i 1,97 (95% CI: 1,64; 2,36) w ramieniu PBO. Odnotowano istotne statystycznie różnice średnich między grupą LANA 300 mg e4w a grupą PBO, MD=-1,44 (95 % CI: -1,84; -1,04), $p < 0,001$. Wartość wskaźnika częstości (*rate ratio*) wyniosła RR=0,27 (95% CI: 0,18; 0,41), $p < 0,001$, co oznacza, że częstość występowania ataków HAE została zredukowana o 73%.

Jak podali autorzy doniesienia konferencyjnego *Johnston 2018*, wśród pacjentów wyjściowo stosujących rutynowe leczenie zapobiegawcze C1-INH, średnia częstość ataków wyniosła 0,5 ataku/miesiąc w grupie LANA 300 mg e2w, 0,7 ataków/miesiąc LANA 300 mg e4w i 2,9 ataków w grupie PBO. Częstość ataków HAE uległa istotnemu statystycznie zmniejszeniu, wśród chorych wyjściowo stosujących rutynowe leczenie C1-INH ($p < 0,001$, podobny efekt był zbliżony wśród pacjentów wyjściowo niestosujących rutynowego leczenia zapobiegawczego. Dodatkowa analiza przeprowadzona w doniesieniu *Maurer 2019* wskazuje na korzystny efekt lanadelumabu występujący już na początku terapii – istotną poprawę ataków obserwowano już w ciągu 14 dni terapii i utrzymywała się ona w dalszym czasie leczenia na stałym poziomie.

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

Drugorzędowe punkty końcowe

W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano również średnią liczbę ataków HAE w okresie od 14 dni po rozpoczęciu leczenia, w ramach zaplanowanej analizy *post-hoc* w okresie w okresie od 70 dnia do 12 dnia trwania próby *HELP* (okres ten opisywano, jako okres leczenia ustabilizowanego, *steady state*). Dodatkowo w doniesiu konferencyjnym *Maurer 2019* przedstawiono również wyniki z okresu do rozpoczęcia okresu ustabilizowanego, a więc w czasie od 0-69 dni.

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

LANA 300 mg e2w (N=27)	LANA 300 mg e4w (N=29)	PBO (N=41)	LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
			MD (95% CI), p	RR (95% CI), p	MD (95% CI), p	RR (95% CI), p
Średnia (95% CI)	Średnia (95% CI)	(Średnia 95% CI)				
Ogółem						
Dni 14-182						
0,22 (0,12; 0,41)	0,49 (0,33; 0,73)	1,99 (1,65; 2,39)	-1,77 (-2,16; -1,38), $p < 0,001$	0,11 (0,06; 0,21), $p < 0,001$	-1,50 (-1,91; -1,09), $p < 0,001$	0,25 (0,16; 0,38), $p < 0,001$
Dni 70-182 dni						
0,16 (0,07; 0,35)	0,37 (0,22; 0,60)	1,88 (1,54; 2,30)	-1,72 (-2,12; -1,33), $p < 0,001$	0,09 (0,04; 0,19), $p < 0,001$	-1,52 (-1,93; -1,11), $p < 0,001$	0,19 (0,12; 0,33), $p < 0,001$
Dni 0-69						
0,41 (bd.)	0,76 (bd.)	2,04 (bd.)	% zmniejszenie vs PBO (95% CI): -80,1 (-88,8; -64,8), $p < 0,001$		% zmniejszenie vs PBO (95% CI): -62,8 (-75,4; -43,6), $p < 0,001$	

Średnia liczba ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego

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

Tabela 16. Średnia liczba ataków HAE, wymagających leczenia ratunkowego; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*. Drugorzędowe punkty końcowe.

LANA 300 mg e2w (N=27)	LANA 300 mg e4w (N=29)	PBO (N=41)	LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
			MD (95% CI), p	RR (95% CI), p	MD (95% CI), p	RR (95% CI), p
Średnia (95% CI)	Średnia (95% CI)	Średnia (95% CI)				
Dni 0-182						
0,21 (0,11; 0,40)	0,42 (0,28; 0,65)	1,64 (1,34; 2,00)	-1,43 (-1,78; -1,07), p < 0,001	0,13 (0,07; 0,25), p < 0,001	-1,21 (-1,58; -0,85), p < 0,001	0,26 (0,16; 0,41), p < 0,001
Dni 0-69						
0,33 (bd.)	0,61 (bd.)	1,66 (bd.)	% zmniejszenie vs PBO (95% CI): -80,4 (-89,7; -62,8), p < 0,001		% zmniejszenie vs PBO (95% CI): -63,1 (-76,7; -41,5), p < 0,001	

LANA 300 mg e2w vs PBO

Ataki HAE wymagające leczenia ratunkowego występowały ze średnią częstością 0,21/miesiąc (95% CI: 0,11; 0,40) w ramieniu LANA 300 mg e2w oraz 1,64/miesiąc (95% CI: 1,34; 2,00) w ramieniu PBO. Odnotowane różnice średnich pomiędzy grupą LANA 300 mg e2w a grupą PBO były istotne statystycznie, MD= -1,43 (95% CI: 1,78; -1,07), p < 0,001. Wartość wskaźnika częstości (*rate ratio*) wyniosła RR= - 0,13 (95% CI: 0,07; 0,25), p < 0,001, co oznacza zmniejszenie częstości ataków o 87%.

LANA 400 mg e4w vs PBO

W trakcie 26-tygodniowego okresu leczenia w grupie LANA 300 mg e4w odnotowano średnio 0,42 (95% CI: 0,28; 0,65) ataków HAE wymagające leczenia ratunkowego na miesiąc i 1,64 (95% CI: 1,34; 2,00) w grupie PBO. Obserwowana różnica średnich pomiędzy grupami była istotna statystycznie i wyniosła -1,21 (95% CI: -1,58; -0,85), p < 0,001. Wartość wskaźnika częstości (*rate ratio*) wyniosła RR=0,26 (95% CI: 0,16; 0,41), p < 0,001, co oznacza zmniejszenie częstości ataków o 74%.

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

Średnia liczba ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

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

Tabela 17. Średnia liczba ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*. Drugorzędowe punkty końcowe.

LANA 300 mg e2w (N=27)	LANA 300 mg e4w (N=29)	PBO (N=41)	LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
			MD (95% CI), p	RR (95% CI), p	MD (95% CI), p	RR (95% CI), p
Średnia (95% CI)	Średnia (95% CI)	Średnia (95% CI)				
Dni 0-182						
0,20 (0,11; 0,39)	0,32 (0,20; 0,53)	1,22 (0,97; 1,52)	-1,01 (-1,32; -0,71), p < 0,001	0,17 (0,08; 0,33), p < 0,001	-0,89 (-1,20; -0,58), p < 0,001	0,27 (0,16; 0,46), p < 0,001
Dni 0-69						
0,31 (bd.)	0,48 (bd.)	1,33 (bd.)	% zmniejszenie vs PBO (95% CI): -76,5 (-88,2; -53,0), p < 0,001		% zmniejszenie vs PBO (95% CI): -64,3 (-79,4; -37,9), p < 0,001	

LANA 300 mg e2w vs PBO

W trakcie całego okresu leczenia (dni 0-182) występowanie ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego odnotowywano ze średnią miesięczną częstością na poziomie 0,20 (95% CI: 0,11; 0,39) oraz 1,22 (95% CI: 0,97; 1,52) ataków, odpowiednio dla grupy LANA 300 mg e2w oraz PBO. Różnica średnich pomiędzy grupami LANA 300 mg e2w oraz PBO wyniosła -1,01 (95% CI: -1,31; -0,71), p < 0,001, co świadczy o znamienym zmniejszeniu częstości wystąpienia ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w trakcie leczenia lanadelumabem.

LANA 300 mg e4w vs PBO

Średnia częstość występowania ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego na miesiąc w trakcie całego okresu obserwacji badania (dni 0-182) wyniosła 0,32 (95% CI: 0,20; 0,53) w ramieniu LANA 300 mg e4w i 1,22 (95% CI: 0,97; 1,52) w ramieniu PBO. Odnotowano istotne statystycznie różnice średnich pomiędzy grupą LANA 300 mg e4w, a grupą PBO, MD=-0,89 (95% CI: -1,20; -0,58), p < 0,001. Wartość wskaźnika częstości (*rate ratio*) wyniosła RR=0,27 (95% CI: 0,16; 0,46), p < 0,001.

Dodatkowo w abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Banerji 2018a* przedstawiono dane dotyczące częstości występowania ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w okresie od dnia 70 do 182, natomiast wyniki w początkowym okresie leczenia (dni 0-69) odnaleziono w doniesieniu konferencyjnym *Maurer 2019*.

Tabela 18. Częstość występowania ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*. Drugorzędowe punkty końcowe.

LANA 300 mg e2w (N=27)	LANA 300 mg e4w (N=29)	PBO (N=41)	LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
			MD (95% CI), p	RR (95% CI), p	MD (95% CI), p	RR (95% CI), p
Średnia (95% CI)	Średnia (95% CI)	Średnia (95% CI)				
Dni 0-69						
0,31 (bd.)	0,48 (bd.)	1,33 (bd.)	- 76,5 (-88,2; -53,0), p < 0,001		-64,3 (-79,4; -37,9), p < 0,001	
Dni 70-182						
bd.	bd.	bd.	-88,4 (-95,4; -70,8)		bd.	

LANA 300 mg e2w vs PBO

Zarówno w początkowym okresie leczenia (dni 0-69), jak i w okresie od 70 do 182 dnia w grupie LANA 300 mg e2w odnotowano średnie procentowe zmniejszenie częstości ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego względem PBO, które było istotne statystycznie: odpowiednio -76,5 (95% CI: -88,2; -53,0) oraz -88,4 (95% CI: -95,4; -70,8).

LANA 300 mg e4w vs PBO

Wynik dla tego porównania odnaleziono jedynie w doniesieniu konferencyjnym *Maurer 2019*. W początkowym okresie (do 69 dnia) obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie częstości ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w porównaniu do placebo: redukcja o 64,3% (95% CI: 37,9%; 79,4%).

Odpowiedź na leczenie

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

LANA 300 mg e2w vs PBO

W trakcie 26-tygodniowego okresu leczenia w grupie LANA 300 mg e2w u 100% pacjentów odnotowano co najmniej 50% zmniejszenie częstości ataków, natomiast w grupie placebo zmniejszenie takie wystąpiło u 31,7% chorych. Korzyść względna wyniosła **RB=3,06 (95% CI: 1,96; 4,76), NNT=2 (95% CI: 2;2), p < 0,0001**. Podobnie istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami LANA 300 mg e2w i PBO odnotowano dla prawdopodobieństwa zmniejszenia częstości ataków o co najmniej 70% i 90%, odpowiednio **RB=9,11 (95% CI: 3,56; 23,33), NNT=2 (95% CI: 2;2), p < 0,0001** i **RB=13,67 (95% CI: 3,45; 54,20), NNT=2 (95% CI: 2;3), p = 0,0002**.

LANA 300 mg e4w vs PBO

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie było znamienne wyższe podczas terapii LANA 300 mg e4w w porównaniu do PBO dla każdego z wyznaczonych progów zmniejszenia częstości ataków tj. zmniejszenia o $\geq 50\%$, **RB= 3,06 (95% CI: 1,97; 4,76), NNT=2 (95% CI: 2;2), p < 0,0001**; zmniejszenia o $\geq 70\%$, **RB = 7,78 (95% CI: 3,00; 20,17), NNT=2 (95% CI: 2;3), p < 0,0001** oraz zmniejszenia o $\geq 90\%$, **RB = 11,31 (95% CI: 2,81; 45,45), NNT = 2 (95% CI: 2;4), p = 0,0006**.

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

Liczba pacjentów bez ataków HAE

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

LANA 300 mg e2w vs PBO

W trakcie 26-tygodniowego okresu leczenia w grupie LANA 300 mg e2w u 100% pacjentów odnotowano co najmniej 50% zmniejszenie ataków, natomiast w grupie placebo zmniejszenie takie wystąpiło u 31,7% chorych. Korzyść względna wyniosła **RB=3,06 (95% CI: 1,96; 4,76), NNT=2 (95% CI: 2;2), p<0,0001**.

LANA 300 mg e4w vs PBO

Prawdopodobieństwo braku ataku w trakcie 26-tygodniowego okresu leczenia było znamienne wyższe w grupie LANA 300 mg e2w w porównaniu z grupą PBO, 44,4% vs 2,4%, **RB=18,22 (95% CI: 2,51; 132,15), NNT=3 (95% CI: 2;5), p=0,0041**.

Średnia liczba dni bez ataków HAE

Kolejnym z punktów końcowych o charakterze eksploracyjnym była ocena liczby dni w miesiącu bez ataków HAE tj. dni kalendarzowych bez ataku HAE potwierdzonego przez badacza. Wyniki dla tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Średnia liczba dni bez ataków HAE; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie HELP. Drugorzędowy punkt końcowy.

LANA 300 mg e2w	LANA 300 mg e4w	PBO	LANA 300 mg e2w vs PBO	LANA 300 mg e4w vs PBO
Średnia (SD)	Średnia (SD)	Średnia (SD)	MD (95 % CI), p	MD (95% CI), p
27,3 (1,3)	26,9 (1,3)	22,6 (4,4)	4,7 (3,2; 6,2), p < 0,001	4,3 (2,8; 5,8), p < 0,001

LANA 300 mg e2w vs PBO

U pacjentów leczonych LANA 300 mg e2w odnotowano średnio 27,3 (SD: 1, 3) dni/miesiąc bez ataku HAE, podczas gdy w grupie PBO średnio 22,6 (SD: 4,4) dni/miesiąc. Różnica średnich pomiędzy grupami była istotna statystycznie, **MD=4,7 (95% CI: 3,2; 6,2), p < 0,0001**.

LANA 300 mg e4w vs PBO

Również dla drugiej z dawek lanadelumabu odnotowano istotne statystycznie różnice w średniej liczbie dni w miesiącu bez ataków HAE, LANA 300 mg e4w vs PBO 26,9 (SD: 1,3) dni/miesiąc vs 22,6 (SD: 4,4) dni/miesiąc, **MD=4,3 (95% CI: 2,8; 5,8), p < 0,001**.

Liczba pacjentów z atakami HAE obejmującymi poszczególne obszary ciała

Innym z punktów końcowych o charakterze eksploracyjnym była ocena liczby chorych doświadczających ataków HAE obejmujących poszczególne obszary ciała: obrzęk obwodowy, obrzęk jamy brzusznej, obrzęk krtani w okresie od 0 do 182 dnia badania *HELP* (*Banerji 2018*).

LANA 300 mg e2w vs PBO

Stosowanie LANA 300 mg e2w związane było ze znamienym zmniejszeniem odsetka chorych doświadczających jakiegokolwiek ataku HAE w porównaniu do placebo, 55,6% vs 97,6%, **RR=0,57 (95% CI: 0,40;0,80), NNT=3 (95% CI: 2;5), p=0,0012**. W grupie LANA 300 mg e2w w porównaniu z grupą PBO znamienne rzadziej występowały również ataki występowały również ataki o charakterze obrzęku jamy brzusznej

Średnia liczba ataków HAE zagrażających życiu (*high-morbidity*)

Innym punktem końcowym o charakterze eksploracyjnym była ocena częstości występowania ataków HAE zagrażających życiu (*high-morbidity*) w okresie leczenia 0-182 dni. Atak taki definiowano jako jakiegokolwiek atak spełniający którekolwiek z kryteriów: o nasileniu ciężkim, o charakterze obrzęku krtani, istotny hemodynamicznie (ciśnienie skurczowe < 90, konieczność dożylnego podażu płynów lub przebiegające z omdeleniem lub bliskie omdlenia) lub skutkujący hospitalizacją (z wyjątkiem hospitalizacji <24 godzin).

Tabela 20. Średnia liczba ataków HAE zagrażających życiu; LANA 300 mg e2w vs PBO; LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie HELP

LANA 300 mg e2w N=27	LANA 300 mg e4w N=29	PBO N=41	LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
Średnia (95% CI)	Średnia (95% CI)	Średnia (95% CI)	MD (95%CI) p	RR (95%CI) p	MD (95%CI) p	RR (95%CI) p
0,03 (0,01; 0,13)	0,03 (0,01; 0,12)	0,22 (0,14; 0,35)	-0,19 (-0,30; -0,07) p=0,001	0,15 (0,04; 0,65) p=0,01	-0,19 (-0,30; -0,08) p<0,001	0,14 (0,03; 0,58) p=0,007

LANA 300 mg e2w vs PBO

Ataki HAE występowały ze średnią częstością 0,03 (95% CI: 0,01; 0,13) ataków HAE zagrażających życiu/miesiąc w ramieniu LANA 300 mg e2w oraz 0,22 (95% CI: 0,14; 0,35) takich ataków w grupie PBO. Odnotowane różnice średnich pomiędzy grupami LANA 300 mg e2w vs PBO były znamienne statystycznie, **MD=-0,19 (95% CI: -0,30; -0,07), p=0,001**. Wartość wskaźnika częstości (*rate ratio*) wyniosła **RR=0,15 (95% CI: 0,04; 0,65), p=0,01**, co oznacza zmniejszenie częstości o 85%.

LANA 300 mg e4w vs PBO

W trakcie 26-tygodniowego okresu leczenia odnotowano średnio 0,03 (95% CI: 0,01; 0,12) ataków HAE zagrażających życiu /miesiąc w grupie LANA 300 mg e4w i 0,22 (95% CI: 0,14; 0,35) takich ataków w grupie PBO. Obserwowana różnica średnich pomiędzy grupami była istotna statystycznie i wyniosła **MD=-0,19 (95% CI: -0,30; -0,08), p<0,001**. Wartość wskaźnika częstości (*rate ratio*) wyniosła **RR=0,14 (95% CI: 0,03; 0,58), p=0,007**, co oznacza zmniejszenie częstości o 86%.

Leczenie ratunkowe stosowane w czasie ataku HAE

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

Tabela 215. Leczenie ratunkowe stosowane w czasie ataku HAE; LANA 300 mg e2w vs PBO; LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie HELP

LANA 300 mg e2w			LANA 300 mg e4w			PBO			LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
N	n (%)	Liczba ataków	N	n (%)	Liczba ataków	N	n (%)	Liczba ataków	RR (95% CI)	RD (95% CI)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
27	12 (44,4)	38	29	16 (55,2)	87	41	40 (87,6)	506	0,46 (0,30; 0,70) p=0,0003	-0,53 (-0,72; -0,34) NNT=2 (2;3) p<0,0001	0,57 (0,41; 0,79) p=0,0008	-0,42 (-0,61; -0,24) NNT=3 (2;5) p,0,0001

LANA 300 mg e2w vs PBO

W ramieniu LANA 300 mg e2w w porównaniu do PBO odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie odsetka chorych wymagających zastosowania jakiegokolwiek leczenia na żądanie w czasie ataku HAE, **RR=0,46 (95% CI: 0,30; 0,70), NNT=2 (95% CI: 2;3), p=0,0003**.

LANA 300 mg e4w vs PBO

Wśród pacjentów stosujących LANA 300 mg e4w znamienne mniej chorych wymagało podania jakiegokolwiek leczenia na żądanie w czasie ataku HAE w porównaniu do PBO, **RR=0,57 (95% CI: 0,41; 0,79), NNT=3 (95% CI: 2;5), p=0,0003**.

Leczenie wspomagające stosowane w czasie ataku HAE

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

LANA 300 mg e2w vs PBO

Wśród pacjentów leczonych LANA 300 mg e2w w porównaniu do chorych w ramieniu PBO odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie prawdopodobieństwa konieczności zastosowania jakiegokolwiek leczenia wspomagającego, **RR=0,12 (95% CI: 0,02;0,84), NNT= 4 (95% CI: 3; 9), p=0,0331**.

W przypadku pozostałych analizowanych terapii wspomagających (konieczności dożylnego podania płynów, leczenia bólu, podania leków przeciwwymiotnych lub innych terapii) odsetek pacjentów, u których występowała konieczność ich zastosowania był niższy w ramieniu LANA 300 mg e2w w porównaniu do PBO, jednak odnotowane różnice nie były znamienne statystycznie.

LANA 300 mg e4w vs PBO

Ryzyko względne konieczności zastosowania jakiegokolwiek leczenia wspomagającego było istotnie statystycznie niższe podczas terapii LANA 300 mg e4w w porównaniu do PBO, **RR=0,22 (95% CI: 0,05; 0,89), NNT=5 (95% CI: 3;13), p=0,0340**. Podobnie, jak w przypadku dawkowania LANA 300 mg e2w, podanie co 4 tygodnie wiązało się z niższym odsetkiem chorych wymagających zastosowania leczenia wspomagającego polegającego na dożylnym podaniu płynów, leczeniu bólu, podaniu leków przeciwwymiotnych lub zastosowaniu innych terapii, jednak odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Średni czas trwania ataku HAE

W ramach predefiniowanych analiz eksploracyjnych w badaniu HELP oceniano wpływ stosowanego leczenia na czas trwania ataków HAE. W suplemencie publikacji *Banerji 2018* odnaleziono dane dotyczące średniego czasu trwania ataku HAE mierzonego w godzinach w okresie leczenia (0-182 dni) oraz dane dotyczące odsetków chorych doświadczających ataków HAE skategoryzowanych ze względu na czas ich trwania: <12 godzin, 12-24 godziny, >24 godzin i nie przekraczających 48 godzin oraz >48 godzin. Odnalezione dane przedstawione zostały w tabeli poniżej.

Tabela 22. Średni czas trwania ataku HAE; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie HELP

LANA 300 mg e2w N=15	LANA 300 mg e4w N=20	PBO N=40	LANA 300 mg e2w vs PBO	LANA 300 mg e4w vs PBO
średnia (SD) [godzin]	średnia (SD) [godzin]	średnia (SD) [godzin]	MD (95% CI), p	MD (95% CI), p
26,6 (22,73)	26,0 (21,10)	33,5 (23,41)	-6,9 (-21,2; 7,4), p=0,330	-7,4 (-19,5; 4,7), p=0,222

LANA 300 mg e2w vs PBO

Średni czas trwania ataku w grupie LANA 300 mg e2w był krótszy niż w grupie PBO, odpowiednio 26,6 (SD: 22,73) godzin vs 33,5 (SD: 23,41) godzin, ale odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były znamienne, MD=6,9 (95% CI: -21,2; 7,4), p=0,330.

LANA 300 mg e4w vs PBO

Również w ramieniu LANA 300 mg e4w raportowano krótszy czas trwania ataku HAE niż w grupie PBO, 26,0 (SD: 21,10) godzin vs 33,5 (SD: 23,41) godzin. Odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były jednak istotne statystycznie, MD=-7,4 (95% CI: -19,5; 4,7), p=0,222.

Liczba pacjentów z atakami HAE wg czasu trwania**Tabela 23. Średni czas trwania ataku HAE; LANA 300 mg e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP***

LANA 300 mg e2w		LANA 300 mg e4w		PBO		LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
<12 godzin									
27	5 (18,5)	29	6 (20,7)	41	8 (19,5)	0,95 (0,35; 2,60) p=0,9189	-0,01 (-0,20; 0,18) p=0,9185	1,06 (0,41; 2,73) p=0,9033	0,01 (-0,18; 0,20) p=0,9038
12-24 godziny									
27	3 (11,1)	29	6 (20,7)	41	10 (24,4)	0,46 (0,14; 1,51) p=0,1973	-0,13 (-0,31; 0,04) p=0,1415	0,85 (0,35; 2,07)	-0,04 (-0,23; 0,16) p=0,7135
>24 do 48 godzin									
27	4 (14,8)	29	6 (20,7)	41	12 (29,3)	0,51 (0,18; 1,41) p=0,1916	-0,14 (-0,34; 0,05) p=0,1427	0,71 (0,30; 1,67) p=0,42750	-0,09 (-0,29; 0,12) p=0,4071
>48 godzin									
27	3 (11,1)	29	2 (6,9)	41	10 (24,4)	0,46 (0,14; 1,51) p=0,1973	-0,13 (-0,31; 0,04) p=0,1415	0,28 (0,07; 1,20) p=0,0860	-0,17 (-0,34; -0,01) p=0,0327

LANA 300 mg e2w vs PBO

Odsetki chorych, u których odnotowano wystąpienie ataku HAE były niższe w grupie LANA 300 mg e2w vs PBO w każdej z wyznaczonych kategorii czasu trwania ataku, jednak oszacowane różnice ryzyka względnego wystąpienia ataku HAE o danym czasie trwania nie osiągnęły znaczenia statystycznego.

LANA 300 mg e4w vs PBO

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

Jakość życia**Zmiana wyniku kwestionariusza AE-QoL**

W 26-tygodniowym okresie leczenia (dni 0-182) oceniano zmianę wyniku kwestionariusza *Angioedema Quality of Life* (AE-QoL) w głównej publikacji *Banerji 2018* przedstawiono informację o zmianie wyniku całkowitego tego kwestionariusza. Natomiast w doniesieniu konferencyjnym *Jain 2019* przedstawiono wartości wyjściowe oceny według tego kwestionariusza oraz dodatkowo wyniki w podskali funkcjonowania. Kwestionariusz składał się z 17 elementów, z których każdy był oceniany w skali od 0 (najlepszy wynik) do 100 (najgorszy wynik).

Tabela 24..Zmiana wyniku całkowitego kwestionariusza AE-QoL; LANA 300 mg e2w vs PBO; LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie HELP

LANA 300 mg e2w N=26		LANA 300 mg e4w N=27		PBO N=38		LANA 300 mg e2w vs PBO	LANA 300 mg e4w vs PBO
Średnia (SD) wyjściowa	Średnia zmiana (95%CI)	Średnia (SD) wyjściowa	Średnia zmiana (95%CI)	Średnia (SD) wyjściowa	Średnia (95%CI)	MD (95% CI), p	MD (95% CI), p
Wynik całkowity							
43,8 (16,8)	-21,29 (-28,21; -14,37)	47,5 (21,9)	-17,38 (-24,17; -10,58)	42,8 (17,5)	-4,72 (-10,46; 1,02)	-16,57 (-28,53;4,62), p=0,003	-12,66 (-24,51;0,80), p=0,03
Podskala funkcjonowania (<i>Jain 2019</i>), średnie zmiany (SD)							
43,1 (24,1)	-36,0 (22,3)	44,5 (24,4)	-24,3 (22,7)	43,2 (24,8)	-5,4 (22,7)	-30,60 (-41,81;-19,39) P<0,0001	-18,90 (-30,10;7,70), p=0,0009

LANA 300 mg e2w vs PBO

W trakcie 26-tygodniowego okresu leczenia LANA 300 mg e2w odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia (zmniejszenie ogólnego wyniku AE-QoL) w porównaniu do grupy PBO, **MD=-16,57 (95% CI: - 28,53; -4,62)**, p=0,003. Istotną poprawę obserwowano również w podskali funkcjonowania w porównaniu do PBO: **MD=-30,60 (95% CI: -41,81; 19,39); p<0,0001**.

LANA 300 mg e4w vs PBO

Podobnie dla drugiej z dawek LANA 300 mg e4w odnotowano znamienne większe zmniejszenie średniego wyniku kwestionariusza AW-QoL w porównaniu do placebo, świadczące o poprawie jakości życia, **MD=-12,66 (95% CI: -24,51; -0,80), p=0,03**. Dodatkowo odnotowano również istotną poprawę wyniku podskali funkcjonowania w porównaniu do PBO: **MD=-18,90 (95% CI: -30,10; 7,70), p=0,0009**.

W doniesieniu konferencyjnym *Jain 2019* przedstawiono również informację o odsetku chorych, u których występowały ograniczenia codziennych czynności w zakresie pracy, aktywności fizycznej, aktywności czasu wolnego oraz relacji społecznych.

Tabela 25. Odsetki chorych, u których występowały ograniczenia codziennych czynności; LANA 300 mg e2w vs PBO; LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*

Oceniana domena	LANA 300 mg e2w/e4w n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
LANA 300 mg e2w vs PBO				
Praca	1/26 (3,8%)	18/38 (47,4%)	0,08 (0,01; 0,57) p=0,0117	-0,44 (-0,61; -0,26) NNT=3 (2;4) p<0,0001
Aktywność fizyczna	3/26 (11,5%)	21/38 (55,3%)	0,21 (0,07; 0,63) p=0,0053	-0,44 (-0,64; -0,24) NNT=3 (2;5) p<0,0001
Aktywność czasu wolnego	2/26 (7,7%)	17/38 (44,7%)	0,17 (0,04; 0,68) p=0,0123	-0,37 (-0,56; -0,18) NNT=3 (2;6) p=0,0001
Relacje społeczne	2/26 (7,7%)	19/38 (50,0%)	0,15 (0,04; 0,60) p=0,0074	-0,42 (-0,61; -0,23) NNT=3 (2;5) p<0,0001
LANA 300 mg e4w vs PBO				
Praca	4/27 (14,8%)	18/38 (47,4%)	0,31 (0,12; 0,82) p=0,0182	-0,33 (-0,53; -0,12) NNT=4 (2;9) p=0,0021
Aktywność fizyczna	9/27 (33,3%)	21/38 (55,3%)	0,60 (0,33; 1,10) p=0,1016	-0,22 (-0,46; 0,02) p=0,0708
Aktywność czasu wolnego	6/27 (22,2%)	17/38 (44,7%)	0,50 (0,23; 1,09) p=0,0823	-0,23 (-0,45; 0,00) p=0,0475
Relacje społeczne	5/27 (18,5%)	19/38 (50,0%)	0,37 (0,16; 0,87) p=0,0224	-0,31 (-0,53; -0,10) NNT=4 (2;11) p=0,0043

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

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

Tabela 26. Minimalna klinicznie istotna różnica kwestionariusza AE-QoL; LANA 300 mg e2w vs PBO; LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*

LANA 300 mg e2w		LANA 300 mg e4w		PBO		LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI)	OR (95%CI), p	RD (95%CI)
26	21 (80,77)	27	17 (62,96)	38	14 (36,84)	7,20 (2,22;23,37) p=0,001	0,44 (0,22;0,65) NNT=3 (2;5) p<0,0001	2,91 (1,05;8,10) p=0,04	0,26 (0,02;0,50) NNT=4 (3;44) p=0,0316

LANA 300 mg e2w vs PBO

W okresie 26 tygodni odpowiedź na leczenie związaną z jakością życia osiągnęło 80,77% pacjentów z grupy LANA 300 mg e2w i 36,84% chorych z grupy PBO. Prawdopodobieństwo osiągnięcia tego punktu końcowego było znamienne wyższe w ramieniu interwencji w porównaniu do komparatora, **OR=7,2 (95% CI:2,22; 23,37), p=0,001**.

LANA 300 mg e4w vs PBO

Podobnie w grupie LANA 300 mg e4w w porównaniu do PBO odnotowano istotnie większy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie związaną z jakością życia, 62,96% vs 36,84%, **OR=2,91 (95% CI: 1,05; 8,10), p=0,04**.

Badanie *HELP OLE*

W analizie Wnioskodawcy zamieszczono także informacje o prowadzonej fazie wydłużonej badania *HELP*, w której chorzy otrzymywali leczenie bez zaślepienia, *HELP OLE* (NCT02741596), dla której opublikowano protokół badania (publikacja *Riedl 2017*) oraz wstępne wyniki opisane w abstraktach doniesień konferencyjnych.

W ramach badania oceniano długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność stosowania lanadelumabu w dawce 300 mg podawanego co 2 tygodnie. Zakładano włączenie do próby 212 chorych. Okres obserwacji obejmował 364 dni leczenia oraz dodatkowe 4 tygodnie oceny bezpieczeństwa.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie *HELP*

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

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

Tabela 26. Analiza bezpieczeństwa badanie *HELP*

Rodzaj TAEs	LANA 300 mg e2w N=27	LANA 300 mg e4w N=29	PBO N=41	LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
				RR (95% CI)	RD (95% CI)	RR (95%CI)	RD (95% CI)
	n (%)						
Jakiegokolwiek	26 (96,3%)	25 (86,2%)	31 (75,6%)	1,27 (1,05; 1,54) p=0,0121	0,21 (0,06; 0,36) NNH=5 (3;18) p=0,0067	1,14 (0,91; 1,43) p=0,2569	0,11 (-0,08; 0,29) p=0,2531
Zwi (Pązane z leczeniem)	19 (70,4%)	14 (48,3%)	14 (34,1%)	2,06 (1,26; 3,37) p=0,0039	0,36 (0,14; 0,59) NNH=3 (2;8) p=0,0016	1,41 (0,80; 2,49) p=0,2321	0,14 (-0,09; 0,37) p=0,2340
Ciężkie	1 (3,7%)	3 (10,3%)	0 (0%)	4,50 (0,19; 106,57) p=0,3516	0,04 (-0,05; 0,13) p=0,4180	9,80 (0,53; 182,78) p=0,1263	0,10 (-0,02; 0,22) p=0,0897

LANA 300 mg e2w vs PBO

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

LANA 300 mg e4w vs PBO

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

Poszczególne TAEs związane z leczeniem

W badaniu *HELP* odnaleziono także dane dotyczące częstości poszczególnych TAEs związanych z leczeniem (przedstawiono te zdarzenia, które występowały $\geq 5\%$ pacjentów z łącznej grupy chorych leczonych LANA). Tylko w przypadku bólu w miejscu iniekcji dla porównania LANA 300 mg e2w względem placebo odnotowano istotne różnice – ryzyko jego wystąpienia było dwukrotnie wyższe podczas terapii lanadelumabem, **RR=1,93 (95% CI: 1,04; 3,60), NNH=4 (95% CI: 3; 56), p=0,0381**.

Tabela 276. Poszczególne TAEs związane z leczeniem, LANA e2w vs PBO, LANA 300 mg e4w vs PBO; badanie *HELP*.

TAEs związane z leczeniem	LANA 300 mg e2w N=27	LANA 300 mg e4w N=29	PBO N=41	LANA 300 mg e2w vs PBO		LANA 300 mg e4w vs PBO	
				RR (95% CI)	RD (95% CI)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n (%)						
Ból w miejscu iniekcji	14 (51,91%)	9 (31,0%)	11 (26,8%)	1,93 (1,04;3,60) p=0,0381	0,25 (0,02; 0,48) NNH=4 (3;56) p=0,0347	1,16 (0,55;2,43) p=0,7004	0,04 (-0,17; 0,26) p=0,7030
Rumień w miejscu iniekcji	2 (7,4%)	2 (6,9%)	11 (26,8%)	0,28 (0,07;1,15) p=0,0769	-0,19 (-0,36;-0,03) p=0,0233	0,26 (0,06;1,07) p=0,0625	-0,20 (-0,36; -0,04) p=0,0172
Siniak w miejscu iniekcji	1 (3,7%)	2 (6,9%)	0 (%)	4,50 (0,19; 106,57) p=0,3516	0,04 (-0,05; 0,13) p=0,4180	7,00 (0,35; 140,60) p=0,2036	0,07 (-0,04; 0,17) p=0,1946

Reakcje nadwrażliwości

Jeden z pacjentów z grupy LANA 300 mg e2w zgłosił 2 reakcje nadwrażliwości z objawami mrowienia w jamie ustnej i świądem o łagodnym i umiarkowanym nasileniu, który był przemijający i ustąpił bez konieczności leczenia lub dalszej premedykacji (pacjent kontynuował leczenie w fazie przedłużonej). U tego chorego nie stwierdzono nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych ani obecności przeciwciał przeciw lekowi.

Badanie *HELP OLE*

W doniesieniu konferencyjnym *Busse 2019* odnaleziono informacje na temat oceny bezpieczeństwa w fazie wydłużonej próby *HELP*, w której bez zaślepienia pacjenci otrzymywali LANA 300 mg e2w. Podczas jej trwania u 9 pacjentów odnotowano 65 TAEs związanych z leczeniem lanadelumabem, niebędących skalsyfikowanymi jako ciężkie. Ponadto w doniesieniu konferencyjnym *Lumry 2018* podano, że odsetki dawek powodujących reakcje w miejscu iniekcji po podaniu przez personel próby lub samodzielnie w domu lub w klinice wynosiły odpowiednio 19,4%, 21,5% i 16,9%. W dniu 266, 70,9% chorych, którym lek podawał personel badania preferowało podanie podskórnego leku w porównaniu 7,3%, którzy lek administrowali samodzielnie w domu.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

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

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

Częstość działań niepożądanych wymienionych w tabeli poniżej zdefiniowano, stosując następującą konwencję: Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$).

Tabela 28. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania lanadelumabu.

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Reakcje nadwrażliwości

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

Ogólne

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

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

Wpływ na wyniki badań krzepnięcia krwi

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

Komunikaty bezpieczeństwa

FDA

Na stronie FDA odnaleziono informację, wg której podano, że produkt leczniczy Takhzyro może powodować ciężkie reakcje alergiczne. Jako najczęstsze zdarzenia niepożądane wymieniono reakcje w miejscu podania, infekcje górnych dróg oddechowych, bóle głowy, wysypkę, bóle mięśni, zawroty głowy oraz biegunkę. Wśród rzadziej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów przyjmujących lanadelumab wyróżniono nadwrażliwość, wzrost aktywności transaminazy asparaginianowej oraz transaminazy alaninowej. Ponadto, zwrócono uwagę, że w przypadku wystąpienia ciężkiej nadwrażliwości należy przerwać terapię lanadelumabem. Nie odnotowano jednak żadnych interakcji lekowych ani bezpośrednich przeciwwskazań do zastosowania ocenianego leczenia.

EMA

Na stronie Europejskiej Agencji Leków odnaleziono informację z dnia 25.03.2020, w której podano informację, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które mogą pojawiać się u więcej niż 1 na 10 pacjentów, są reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym rumień (zaczerwienienie), zasinienie oraz ból.

URPLW MiPB

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

WHO

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

4.3. Komentarz Agencji

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono badanie kliniczne III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem *HELP.*, porównujące lanadelumab względem placebo, w którym okres leczenia trwał 26-tygodni. W niniejszej analizie Wnioskodawca uwzględnił wyniki wyłącznie dla grup chorych otrzymujących lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie (e2w) lub w dawce 300 co cztery tygodnie, zgodnie z dawkowaniem zamieszczonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego i [REDACTED]

W badaniu wykazano istotne statystycznie zmniejszenie liczby ataków HAE na miesiąc oraz zwiększenie uzyskania prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie. Znamiennemu wydłużeniu uległ również okres bez ataków HAE, przy jednoczesnym istotnym statystycznie skróceniu czasu trwania ataku HAE i redukcji odsetka chorych wymagających zastosowania leczenia ratunkowego i leczenia wspomagającego w czasie trwania ataków. Uzyskane wyniki wpłynęły na istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów leczonych lanadelumabem. Większość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia obejmowała zdarzenia niepożądane dotyczące miejsca podania leku.

Według Analityków Agencji wyniki przedstawione przez Wnioskodawcę w części klinicznej mogą wskazywać na skuteczność kliniczną i akceptowalny profil bezpieczeństwa lanadelumabu w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków obrzęku naczynioruchowego.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Zgodnie z analizą wnioskodawcy celem analizy była ocena efektywności kosztów leczenia zapobiegawczego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE, ang. Hereditary Angioneurotic Edema) przy pomocy leku lanadelumab (produkt leczniczy Takhzyro) w warunkach polskich.

Stosowanie leku Takhzyro porównano z brakiem długoterminowej profilaktyki napadów HAE (placebo, PLC). Analiza użyteczności kosztów z perspektywy NFZ. Model Markowa uwzględniający stan „żywy, z HAE” oraz „zgon”, przy czym pacjenci w stanie „żywy, z HAE” doświadczają ataków HAE prowadzących do spadku użyteczności („okres bez ataku choroby” vs. „w trakcie ataku choroby”). Dożywotni horyzont czasowy (60-letni, średni wiek startowy 41 lat).

W obydwu ramionach modelu pacjenci stosowali leczenie refundowane w przypadku wystąpienia ataku HAE.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Liczbę napadów modelowano z wykorzystaniem regresji Poissona na podstawie danych z badania HELP-03 (publikacja główna Banerji 2018), w tym danych niepublikowanych.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono koszty Takhzyro, podania, diagnostyki i monitorowania oraz koszty leczenia ataków HAE z wykorzystaniem aktualnie refundowanych leków (Firazyr, Berinert, Ruconest).

Użyteczności stanów zdrowia

Oszacowane na podstawie Nordenfelt 2014 w analizie podstawowej, Lluncor 2018 w analizie wrażliwości.

Dyskontowanie

3,5% dla efektów, 5% dla kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 7. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Takhzyro	placebo
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	2 076 620
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	16,14	14,88
Efekt inkrementalny [QALY]	1,27	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]

* RSS wydaje się nieprawidłowo zaimplementowany do modelu, co jednak nie wpływa na wnioskowanie

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie lanadelumabu w miejsce placebo jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania lanadelumab vs. placebo wyniósł [redacted]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, [redacted]

Nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji w stosunku do PLC, ponieważ wnioskodawca przedstawił badanie RCT dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad PLC. Należy zwrócić uwagę, że w przypadku uznania za refundowaną technologię alternatywną długoterminowego stosowania leku Berinert, zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ wnioskodawca nie przedstawił badań dowodzących wyższości stosowania profilaktyki ataków HAE z wykorzystaniem leku Takhzyro nad profilaktyką z wykorzystaniem leku Berinert. Warto zaznaczyć, że porównanie pośrednie przedstawione NICE wskazuje na lepsze wyniki zdrowotne stosowania Takhzyro w stosunku do leków zawierających ludzki inhibitor C1-esterazy, w tym Berinert. Szczegółowe omówienie wyboru komparatorów znajduje się w rozdziale 3.6 *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Przedstawiono analiza deterministyczną oraz probabilistyczną. Analizy wrażliwości prawidłowe. Wyniki stabilne.

W analizie deterministycznej uwzględniono takie parametry jak wiek pacjentów, parametry związane z regresją Poissona, koszty, użyteczności czy stopy dyskontowe (łącznie 28 scenariuszy). W żadnym ze scenariuszy analizy deterministycznej nie doszło do zmiany wnioskowania. Największy i najmniejszy ICUR uzyskano przyjmując odpowiednio dolną i górną granicę przedziału ufności dla parametru stojącego przy bazowej liczbie ataków w regresji Poissona dla placebo.

Analiza probabilistyczna wskazuje, że przy aktualnej wartości proggu prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii jest bliskie zera.

² 147 024 zł

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 8. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Wybór komparatorów budzi wątpliwości – wydaje się, że wnioskowaną technologię należy dodatkowo porównać z długotrwałym stosowaniem refundowanego leku Berinert. Szczegółowe omówienie wyboru komparatorów znajduje się w rozdziale 3.6 <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę</i> .
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności (60-letni, średni wiek startowy 41 lat).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przedstawiono analiza deterministyczną oraz probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, typ modelu oraz długość horyzontu czasowego prawidłowe.

Analizy Agencji zwrócili uwagę na oddzielne modelowanie liczby ataków dla różnych schematów dawkowania Takhzyro oraz placebo. Wnioskodawca uzasadnił takie podejście nieznacznie niższymi wartościami AIC (1619,3 dla modelu zagregowanego oraz 1611,6 dla modelu trójramiennego). Wnioskodawca nie zaprezentował jednak wyników modelu zagregowanego. Wydaje się, że podejście oparte na modelu zagregowanym powinno zostać przetestowane w ramach analizy wrażliwości.

Wybór komparatorów budzi wątpliwości – wydaje się, że wnioskowaną technologię należy dodatkowo porównać z długotrwałym stosowaniem refundowanego leku Berinert. Warto zaznaczyć, że porównanie pośrednie przedstawione NICE wskazuje na lepsze wyniki zdrowotne stosowania Takhzyro w stosunku do leków zawierających ludzki inhibitor C1-esterazy, w tym Berinert. Szczegółowe omówienie wyboru komparatorów znajduje się w rozdziale 3.6 *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki.

Wnioskodawca nie odnalazł badań obserwacyjnych pozwalających na walidację zewnętrzną.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca odnalazł jedną publikację Agboola 2019 porównującą stosowanie leków Takhzyro, Cinryze i Haegarda z brakiem leczenia zapobiegawczego. Ze względu na znaczne różnice dot. założeń analiz wyniki nieporównywalne. Ponadto wnioskodawca przedstawił wyniki analiz ekonomicznych odnalezionych na stronach innych agencji HTA (CADTH 2020, NICE 2019, SMC 2019 oraz HAS 2019).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Dane wejściowe do modelu

Celem AWB wnioskodawcy była „ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Takhzyro (lanadelumab) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy obejmujący okres od 1 lipca 2020 do 30 czerwca 2023 roku. Wyniki analizy przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego. Odstąpiono od oszacowania wyników z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

Wpływ na budżet płatnika oszacowano przez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach:

W scenariuszu istniejącym, w którym zakłada się, że w latach przyjętego horyzontu czasowego, refundowane leki utrzymają aktualny status refundacyjny, natomiast produkt leczniczy Takhzyro nie będzie finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Scenariusz istniejący zakłada wzrost liczebności populacji docelowej, który został wyznaczony w oparciu o polskie dane z rejestru osób chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy,

W scenariuszu nowym, w którym zakłada się wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Takhzyro we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, a jako datę wprowadzenia refundacji przyjęto lipiec 2020 r. Refundowany produkt leczniczy Takhzyro będzie stopniowo przejmował udziały rynkowe, aż do zakładanych udziałów docelowych. W związku z brakiem obecnie refundowanych opcji leczenia zapobiegawczego w tym wskazaniu, będzie on zastępował brak leczenia.

AWB wnioskodawcy uwzględniła warianty skrajne oraz analizę wrażliwości, w której testowano niepewne parametry analizy (rozdz. 7.4 AWB wnioskodawcy).

Wariant minimalny analizy zakłada brak wzrostu liczebności populacji docelowej i utrzymanie się jej na poziomie wyznaczonym na początek analizy (lipiec 2020),

W wariantcie maksymalnym założono natomiast, że docelowe udziały rynkowe leku Takhzyro zostaną przejęte już w drugim roku refundacji. Podwyższono również prognozę udziałów w pierwszym roku refundacji z

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie MS Excel 2016.

Populacja

Populację uwzględnioną w AWB stanowią chorzy

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

Tabela 34. Oszacowania populacji docelowej

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

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

Koszty

Oszacowania kosztów rocznych opierają się na założeniach modelu ekonomicznego i są zgodne z przeprowadzoną analizą ekonomiczną dla wnioskowanej terapii.

W analizie uwzględniono koszty lekowe leczenia zapobiegawczego lanadelumabem, koszty świadczeń związane z administracją i monitorowaniem leczenia, koszty diagnostyki, a także koszty leczenia ostrych ataków obrzęku naczynioruchowego w podziale na koszty refundowanych leków ratunkowych oraz koszty świadczeń opieki zdrowotnej. Cenę zbytu netto lanadelumabu otrzymano od Wnioskodawcy.

Udziały w rynku

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

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy [zł]

	Perspektywa NFZ [redacted]		
	I rok	II rok	III rok
	Scenariusz istniejący		
Koszt wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty administracji leczenia	0	0	0
Koszty diagnostyki oraz monitorowania	4 520	4 753	4 986
Koszty leczenia ostrych ataków HA	4 487 845	4 412 254	4 628 108
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Perspektywa NFZ [redacted]		
	I rok	II rok	III rok
	Scenariusz nowy		
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty administracji leczenia	25 962	45 012	56 004
Koszty diagnostyki oraz monitorowania	20 108	26 525	32 650
Koszty leczenia ostrych ataków HA	3 305 733	2 029 543	1 565 980
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Perspektywa NFZ [redacted]		
	I rok	II rok	III rok
	Koszty inkrementalne		
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty administracji leczenia	25 962	45 012	56 004
Koszty diagnostyki oraz monitorowania	15 589	21 772	27 664
Koszty leczenia ostrych ataków HA	-1 182 112	-2 382 712	-3 062 128
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują na dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z refundacją wnioskowanej technologii medycznej. W kolejnych latach refundacji koszty inkrementalne wyniosą [redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia zostały przez wnioskodawcę uzasadnione, natomiast należy mieć na uwadze, że prognozując liczebność populacji wnioskodawca wykorzystywał różne źródła danych oraz ekstrapolował dane, co wpływa na niepewność tych oszacowań.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca założył, że 3-letni horyzont czasowy jest wystarczający do ustalenia się stanu równowagi.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Na dzień złożenia wniosku założenia wydają się być poprawne, natomiast określenie rzeczywistego tempa przejmowania rynku przez wnioskowaną technologię nie jest możliwe.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić jak będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii lekowej.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych i wrażliwości.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 13. AWB wnioskodawcy):

„Oszacowanie populacji docelowej oparto na danych z Polskiego Rejestru Pacjentów z Wrodzonym Obrzękiem Naczynioruchowym prowadzonym w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej CM UJ. Należy jednak zauważyć, że dane te nie dostarczają pełnej informacji o rzeczywistej liczebności polskich chorych na HAE, gdyż rejestr nie obejmuje wszystkich ośrodków prowadzących terapię HAE, a ponadto duża liczba chorych nie jest objęta leczeniem, gdyż objawy u nich występujące nie były na tyle charakterystyczne i dotkliwe by podjęto poszerzoną diagnostykę. Niemniej, dane z tego rejestru uznano za wysoce wiarygodne. Najnowsze dane z tego rejestru obejmują stan na 2016 r. (Stobiecki 2016, Obtułowicz 2016), według którego w Polsce zarejestrowanych jest 341 pacjentów z HAE, zaś przeciętny roczny przyrost populacji wynosi około 24 pacjentów. Uwzględniając kryteria kwalifikacji do programu lekowego dla produktu leczniczego Takhzyro® (wiek, występowanie objawów, minimum dwanaście ataków z udokumentowanym zużyciem leku ratunkowego w ciągu sześciu miesięcy) wyznaczono liczebności populacji docelowej w latach horyzontu czasowego na [redacted] oraz [redacted] pacjentów, odpowiednio w kolejnych pierwszych trzech latach analizy”

Ze względu na fakt iż Takhzyro® byłoby pierwszą refundowaną technologią medyczną w tym wskazaniu, wyznaczenie docelowych udziałów rynkowych oraz tempa ich przejmowania przez Takhzyro było znacznie utrudnione przez brak możliwości odwołania się do sytuacji precedensowych, np. wejścia na rynek leku o podobnej skuteczności w tym wskazaniu. Wyznaczając udziały docelowej dla Takhzyro® (100% pacjentów wchodzących w skład populacji docelowej) uwzględniono wysoką skuteczność lanadelumabu oraz brak obecnie

dostępnego leczenia zapobiegawczego. Jednocześnie brakuje danych potrzebnych do dokładnego oszacowania odsetków pacjentów, którzy mogliby potencjalnie zrezygnować z uczestnictwa w programie lekowym leczenia zapobiegawczego HAE lanadelumabem, dlatego w analizie przyjęto arbitralnie założenie, że wszyscy kwalifikujący się pacjenci zdecydują się na długoterminowe leczenie zapobiegawcze. Kolejną kwestią związaną z udziałami rynkowymi Takhzyro® było tempo przejmowania udziałów docelowych. Również w stosunku do tej dynamiki, ze względu na brak danych, posłużono się arbitralnym założeniem zaproponowanym przez Wnioskodawcę. Za wystarczający do przejścia docelowych udziałów rynkowych uznano okres trzech lat, w pierwszym roku przyjmując, że Takhzyro® przejmie [redacted] udziałów docelowych, w drugim [redacted] i wreszcie w trzecim 100%”.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

W AWB wnioskodawcy prawidłowo uzasadniono przyjęcie poszczególnych założeń.

Do AWB mają zastosowanie wszystkie ograniczenia opisane w analizie ekonomicznej, tj.

Oszacowania dot. populacji docelowej przeprowadzono z wykorzystaniem danych epidemiologicznych dostępnych w Polsce i pochodzących z Polskiego Rejestru Pacjentów z Wrodzonym Obrzękiem Naczynioruchowym.

Roczną liczbę pacjentów z HAE obliczono wykorzystując dane za rok 2016 i prognozując roczny przyrost populacji na 23 pacjentów na podstawie publikacji Stobiecki 2016. W kolejnym etapie wyszczególniono populację pacjentów objawowych powyżej 12 roku. życia, która wg obliczeń mieści się w zakresie 343-414 osób.

W celu wyłonienia liczby pacjentów, którzy stosować będą wnioskowaną technologię na podstawie publikacji Nordenfelt 2016 (dane ze szwedzkiego rejestru chorych) wyszczególniono pacjentów, u których występuje minimum 12 atakami w ciągu pół roku oraz ataki te zlokalizowane są w obrębie jamy brzusznej, gardła i krtani.

Zgodnie z danymi otrzymanymi od ekspertów ankietowanych przez Agencję obecnie w Polsce pacjentów z ocenianym wskazaniem powyżej 12 r.ż jest ok 400, przy czym ok 10-20% może skorzystać z leczenia lanadelumabem.

Powyższe wartości odbiegają od wartości wskazanych w analizie wnioskodawcy, gdzie w scenariuszu podstawowym założono [redacted]. W ramach analizy wrażliwości testowano ten parameter, przyjmując, że pierwszym roku liczba pacjentów stosujących lek Tkhzyro wynosić będzie 48 osób (w kolejnych latach 50-52 osoby).

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania liczebności populacji docelowej. Uzyskane dane NFZ, tj. 274 pacjentów roku 2019 (do czerwca) oraz 295 pacjentów w roku 2018, nie pozwalają na precyzyjne oszacowanie wielkości populacji docelowej, tj. populacji pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do programu lekowego.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

[redacted]

[redacted]

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania uwzględniające alternatywne scenariusze:

- Alternatywne oszacowanie populacji docelowej (początkowa liczebność populacji docelowej [redacted])

- Brak wzrostu liczebności populacji docelowej (brak przyrostu rocznego pacjentów)
- Wzrost ceny Takhzyro o 5%
- Spadek ceny Takhzyro o 5%
- Nieuwzględnienie zmian dawkowania lanadelumabu
- Alternatywny rozkład dyskontynuacji leczenia (Wykładniczy)
- Alternatywny rozkład dyskontynuacji leczenia (Log-normalny)
- Odsetek ataków leczonych farmakologicznie (zwiększenie odsetka o 22%)

Należy zwrócić uwagę na niestabilność wyników BIA, tj. dużą wrażliwość na przyjęte założenia dot. dawkowania i liczebności populacji docelowej.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Takhzyro spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. W związku z tym, zgodnie z wymogami ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

W celu wygospodarowania środków równoważących wpływ na budżet płatnika decyzji o objęciu refundacją Takhzyro przedstawiono rozwiązanie mające na celu optymalizację wydatków płatnika, przedstawiono rozwiązanie mające na celu optymalizację wydatków płatnika, polegające na

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Dr hab. n. med. Grzegorz Porębski przedstawił uwagę dot. monitorowanie skuteczności leczenia w PL:



9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania lanadelumabu w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego przeprowadzono w dniu 20.05.2020 wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3467>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji, w tym 1 negatywną (PBAC 2019) i 4 pozytywne (SMC 2019, NICE 2019, HAS 2019, CADTH 2019) w tym 3 z ograniczeniami.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne dla schematu seleksypagu we wnioskowanym wskazaniu

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
SMC 2019	<p>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami</p> <p>W ramach oceny SMC wydano pozytywną rekomendację dla leku Takhzyro® jako terapii zapobiegającej nawracającym napadom dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ograniczeniem do pacjentów z HAE typu I lub II, którzy kwalifikują się do długoterminowego profilaktycznego leczenia inhibitorem C1-esterazy</p>
NICE 2019	<p>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami</p> <p>Eksperci NICE zarekomendowali produkt leczniczy Takhzyro jako opcję terapeutyczną w celu zapobiegania nawracającym napadom dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, pod warunkiem, że:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. chorzy kwalifikują się do długoterminowego profilaktycznego leczenia inhibitorem C1 esterazy, zgodnie z zasadami stosowanymi przez komitet NHS (a więc wystąpiły u nich co najmniej 2 istotne klinicznie napady [odpowiadające definicji przyjętej przez komitet NHS] w ciągu tygodnia przez okres 8 tygodni, pomimo stosowania doustnego leczenia profilaktycznego lub w przypadku, gdy taka terapia jest przeciwwskazana lub nietolerowana), 2. najniższa częstość dawkowania lanadelumabu będzie stosowana zgodnie ze wskazaniami charakterystyki produktu leczniczego, czyli jeśli u chorego nastąpiło stabilne ustąpienie napadów (stable, attack-free phase), 3. podmiot odpowiedzialny dostarczy lek Takhzyro zgodnie z ustaleniami handlowymi
HAS 2019	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Komisja HAS wydała pozytywną opinię w sprawie włączenia produktu leczniczego Takhzyro® w ramach leków finansowanych we wskazaniu do rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających, ciężkich ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dzieci i dorosłych w wieku ≥ 12 lat po niepowodzeniu leczenia I rzutu przez 3-6 miesięcy</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
CADTH 2019	<p>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami</p> <p>Komitet eksperów CADTH zalecił refundację leku Takhzyro® w ramach rytunowego zapobiegania napadom HAE, przy czym chorzy muszą spełnić następujące warunki wstępne (poza określonymi także kryteriami ponownej oceny, jak i przerwania terapii): wiek \geq 12 lat, diagnoza dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I i II wykonana przez lekarza specjalistę oraz wystąpienie co najmniej 3 napadów HAE w ciągu jakiegokolwiek 4-tygodniowego okresu przed rozpoczęciem leczenia lanadelumabem, które wymagały terapii we wstrzyknięciu stosowanej w przypadku ostrych ataków (acute injectable treatment).</p>
PBAC 2019	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>Nie rekomenduje się stosowania lanadelumabu jako rutynowej profilaktyki nawracających napadów HAE.</p> <p>Podkreślono przy tym, że potrzeba i rola kliniczna lanadelumabu są szersze niż w przypadku do żylnych inhibitorów C1-esterazy i dlatego przedstawiona mimimalizacja kosztów oceniona została jako małoinformatywna</p>

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 28.01.2020 r., znak PLR.4600.1344.2019.30.SS (data wpływu

do AOTMiT 28.01.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Takhzyro (lanadelumab) 300 mg roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 05060147027884

w ramach programu lekowego „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)”.

Problem zdrowotny

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

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

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

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

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

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

Alternatywne technologie medyczne

Wśród alternatywnych opcji terapeutycznych dla wnioskowanej technologii wskazano brak rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów HAE, co w badaniach klinicznych odpowiada placebo.

Wybór komparatorów budzi wątpliwości – wydaje się, że wnioskowaną technologię należy dodatkowo porównać z długotrwałym stosowaniem refundowanego leku Berinert. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi oraz rekomendacjami refundacyjnymi, częste stosowanie leku Berinert stanowi formę profilaktyki napadów HAE. W warunkach polskich, z uwagi na szerokie wskazania refundacyjne oraz odpłatność ryczałtową, lek może być często stosowany przez pacjentów szczególnie narażonych na napady HAE, a zatem stanowić formę profilaktyki długoterminowej.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono badanie kliniczne III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem *HELP*, porównujące lanadelumab względem placebo, w którym okres leczenia trwał 26-tygodni. W niniejszej analizie Wnioskodawca uwzględnił wyniki wyłącznie dla grup chorych otrzymujących lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie (e2w) lub w dawce 300 co cztery tygodnie, zgodnie z dawkowaniem zamieszczonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego i proponowanym programie lekowym.

W trakcie okresu leczenia (0-182 dni) odnotowano średnio 0,26 (95% CI: 0,14; 0,46) ataków HAE/miesiąc w grupie LANA 300 mg e2w i 1,97 (95% CI: 1,64; 2,36) ataków HAE/miesiąc w grupie PBO. Różnica średnich pomiędzy grupą LANA 300 mg e2w a grupą PBO wyniosła -1,71 (95% CI: -2,09; -1,33), $p < 0,001$, co świadczy

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

Średnia częstość występowania ataków HAE/miesiąc w trakcie obserwacji (0-182 dni) wyniosła 0,53 (95% CI: 0,36; 0,77) w ramieniu LANA 300 mg e4w i 1,97 (95% CI: 1,64; 2,36) w ramieniu PBO. Odnotowano istotnie statystycznie różnice średnich między grupą LANA 300 mg e4w a grupą PBO, $MD=-1,44$ (95% CI: -1,84; -1,04), $p < 0,001$. Wartość wskaźnika częstości (*rate ratio*) wyniosła $RR=0,27$ (95% CI: 0,18; 0,41), $p < 0,001$, co oznacza, że częstość występowania ataków HAE została zredukowana o 73%.

Również w zakresie większości drygorzędowych punktów końcowych wykazano IS skuteczność lanadelumabu.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki badania HELP wskazują, że większość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia obejmowała zdarzenia niepożądane dotyczące miejsca podania leku.

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

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

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Takhzyro do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: nadwrażliwość; zawroty głowy; wysypka grudkowo-plamista; ból mięśni; reakcje w miejscu wstrzyknięcia; zwiększenie aktywności amonotransferazy alaninowej; zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianinowej

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Stosowanie leku Takhzyro porównano z brakiem długoterminowej profilaktyki napadów HAE (placebo, PLC). Analiza użyteczności kosztów z perspektywy NFZ, dane kliniczne na podstawie HELP-03.

Wybór komparatorów budzi wątpliwości – wydaje się, że wnioskowaną technologię należy dodatkowo porównać z długotrwałym stosowaniem refundowanego leku Berinert.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 3 lata, z perspektywy NFZ. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie wnioskowaną technologię po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi [redacted] pacjentów. W analizie uwzględniono koszty takie same jak w analizie ekonomicznej.

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują na dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z refundacją wnioskowanej technologii medycznej. W kolejnych latach refundacji koszty inkrementalne wyniosą [redacted]

Należy zwrócić uwagę na niestabilność wyników BIA, tj. dużą wrażliwość na przyjęte założenia dot. dawkowania i liczebności populacji docelowej.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji, w tym 1 negatywną (PBAC 2019) i 4 pozytywne (SMC 2019, NICE 2019, HAS 2019, CADTH 2019) w tym 3 z ograniczeniami.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Ostatecznie zweryfikowane analizy wnioskodawcy były zgodne z Wytycznymi HTA AOTMiT z 2016 r.

14. Źródła

Analiza główna

Lanadelumab

Banerji A, Busse P, Shennak M, Lumry W, Davis-Lorton M, Wedner HJ, Jacobs J, Baker J, Bernstein JA, Lockey R, Li HH, Craig T, Cicardi M, Riedl M, Al-Ghazawi A, Soo C, Iarrobino R, Sexton DJ, TenHoor C, Kenniston JA, Faucette R, Still JG, Kushner H, Mensah R, Stevens C, Biedenkapp JC, Chyung Y, Adelman B. Inhibiting plasma kallikrein for hereditary angioedema prophylaxis. *N Engl J Med.* 2017;376(8):717-728 Banerji 2018

Riedl MA, Bernstein JA, Craig T, Banerji A, Magerl M, Cicardi M, Longhurst HJ, Shennak MM, Yang WH, Schranz J, Baptista J, Busse PJ. An open-label study to evaluate the longterm safety and efficacy of lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema: design of the HELP study extension. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:36 Busse PJ, Tachdjian R, Martinez-Saguer I, Lu P, Nurse C, Aygoren-Pursun E. 129. Efficacy and safety of lanadelumab for prophylactic treatment in adolescents with hereditary angioedema (HAE). *J Allergy Clin Immunol* 2019; AB42

Banerji A, Manning ME, Martines-Saguer I, Schwartz LB, Yang WH, Peng L, Hao J, Zuraw BL. 124. Subgrup Analyses From the Phase 2 HELP Study of Lanadelumab for the Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2019; AB42

Banerji A, Riedl M, Tachdjian R, Nurse C, Paes K, Li H, Kiani-Alikhan S. Consistent Reduction in HAE Attack Rate with Lanadelumab Regardless Of Baseline Attack Frequency: Interim Findings From the Phase 3 HELP Study Open Label Extension (OLE). *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020;145(2):AB103. doi:10.1016/j.jaci.2019.12.622.

Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, Busse PJ, Anderson J, Magerl M, Martinez-Saguer I, Davis-Lorton M, Zanichelli A4, Li HH, Craig T, Jacobs J, Johnston DT, Shapiro R, Yang WH, Lumry WR, Manning ME, Schwartz LB, Shennak M, Soteres D, Zaragoza-Urdaz RH, Gierer S, Smith AM, Tachdjian R, Wedner HJ, Hebert J, Rehman SM, Staubach P, Schranz J, Baptista J, Nothhaft W, Maurer M; HELP Investigators. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;320(20):2108-2121. Banerji

Banerji A, Riedl M, Zurwa B, Lumry W, Lu P, Hao J, Maurer M, Li H. Lanadelumab 300 mg every 2 weeks effectively prevented hereditary anBernstein 2018,

Cicardi M et. al. Lanadelumab Prophylaxis Reduces Breakthrough Hereditary Angioedema Attacks and the Need for Rescue Medication: Findings From the Phase 3 HELP Study. Presented at the 2019 European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Congress, 1–5 June 2019, Lisbon, Portugal Jacobs 2019,

Jain G, Sussman G, Lumry WR, Lu P, Lewis H, Maurer M. Lanadelumab improves health related quality of life in patients with hereditary angioedema (HAE): Findings from the HELP study. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019; 15 Johnston 2018,

Johnston D, Banerji A, Riedl M, Zuraw B, Lumry W, Bernstein J, Li H, Lu P, Gower R. Lanadelumab safety and immunogenicity: results from the phase 3 HELP study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 121: S36 (P166).

Lumry W, Busse P, Lu P, Jain G, Nurse C, Maurer M. Subcutaneous Self-Administration of Lanadelumab for Prophylactic Treatment in Patients with Hereditary Angioedema (HAE). *Ann Allergy Asthma Immunol* 121 (2018) S22-S62 (P352). Maurer 2018,

Maurer M, Davis-Lorton M, Schranz J, Hao J, Busse PJ. High responder rates in lanadelumab-treated patients in the phase 3 HELP study. *Allergy August* 2018; 73(S105): 134-335 (0526)

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

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

Staubach P et. al. Use of Short-term Prophylaxis During Treatment With Lanadelumab Does Not Impact the Risk of an Attack: Analysis of Data From the HELP Study and HELP OLE. Presented at the 2019 European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Congress, 1–5 June 2019, Lisbon, Portugal Tachdjian 2018,

Zanichelli A, Hebert J, Soters D, Hao J, Lu P, Busse P. 1429. Efficacy of Lanadelumab in patients with HAE is independent of body mass index: Findings from the HELP study.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ASCIA 2020

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

PTA 2018

ESID/ERNRITA 2020

Brodzki N, Frazer-Abel A, Grumach AS, Kirschfink M, Litzman J, Perez E, Seppänen MRJ, Sullivan KE, Jolles S. European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary

- Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. *J Clin Immunol.* 2020 Feb 17
- CHAN 2019** Betschel S, Badiou J, Binkley K, Hébert J, Kanani A, Keith P, Lacuesta G, Yang B, AygörenPürsün E, Bernstein J, Bork K, Caballero T, Cicardi M, Craig T, Farkas H, Longhurst H, Zuraw B, Boysen H, Borici-Mazi R, Bowen T, Dallas K, Dean J, Lang-Robertson K, Laramée B, Leith E, Mace S, McCusker C, Mootte B, Poon MC, Ritchie B, Stark D, Sussman G, Wasserman S. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2014; 10(1):50
- GASMS 2019** German Association of Scientific Medical Societies. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inh bitor deficiency. *Allergo J Int* 2019; 28:16–29.
- WAO/EAAC 2018** Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, Bowen T, Boysen HB, Farkas H, Grumach AS, Hide M, Katelaris C, Lockey R, Longhurst H, Lumry WR, Martinez-Saguer I, Moldovan D, Nast A, Pawankar R, Potter P, Riedl M, Ritchie B, Rosenwasser L, Sánchez-Borges M, Zhi Y, Zuraw B, Craig T. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. *World Allergy Organization Journal.* 2018;11(1):5. doi:10.1186/s40413-017-01801.
- Farkas 2017** Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, Germenis AE, Grumach AS, Luczay A, Varga L, Zanichelli A; HAWK. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2017;72(2): 300–313.
- HAEA/MAB 2016** Frank MM, Zuraw B, Banerji A, Bernstein JA, Craig T, Busse P, Christiansen S, DavisLorton M, Li HH, Lumry WR, Riedl M; US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board. Management of Children With Hereditary Angioedema Due to C1 Inh bitor Deficiency. *Pediatrics.* 2016; 138(5):e20160575.
- FNCA 2015** Bouillet L, Lehmann A, Gompel A, Boccon-Gibod I, Launay D, Fain O; CREAK. Traitements des angioedèmes héréditaires: recommandations du centre de reference national des angioedèmes (consensus 2014 de Bordeaux). *Presse Med.* 2015;44(5):526-32. Data ostatniego dostępu: 20.05.2020r.
- Longhurts 2015** Lnghurst HJ, Tarzi MD, Ashworth F, Bethune C, Cale C, Dempster J, Gompels M, Jolles S, Seneviratne S, Symons C, Price A, Edgar D. C1 inh bitor deficiency: 2014 United Kingdom Consensus Document. *Clin Exp Immunol.* 2015;180(3):475-83.
- NMG 2014** Azzam R, Boutros J, Irani C. HEREDITARY ANGIOEDEMA A Literature Review and National Management Guidelines. *J Med Liban* 2015 ; 63(2): 97-101
- HAIWG 2014** Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, Caballero T, Farkas H, Grumach A, Kaplan AP, Riedl MA, Triggiani M, Zanichelli A, Zuraw B; HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* 2014;69(5):602-16.
- JACR 2012** Horiuchi T, Ohi H, Ohsawa I, Fujita T, Matsushita M, Okada N, Seya T, Yamamoto T, Endo Y, Hatanaka M, Wakamiya N, Mizuno M, Nakao M, Okada H, Tsukamoto H, Matsumoto M, Inoue N, Nonaka M, Kinoshita T; Japanese Association for Complement Research. Guideline for Hereditary Angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research - Secondary Publication. *Allergology International* 2012; 61(4):559562
- CADTH 2019** CADTH. LANADELUMAB(TAKHZYRO —SHIRE PHARMA CANADA ULC). November 2019. Dostępne on-line pod adresem: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0618%20Takhzyro%20%20CDEC%20Final%20Recommendation%20November%2022%2C%202019_for%20posting.pdf
Data ostatniego dostępu: 20.05.2020 r.
- HAS 2019** Dostępne on-line pod adresem: https://www.hassante.fr/portail/jcms/c_2900785/fr/decision-n-2019-0002/dc/seesp-du-9-janvier-2019du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-constatant-l-impact-significatif-du-produittakhzyro-lanadelumab-sur-les-depenses-de-l-assurance-maladie, Dostęp 20.05.2020
- PBAC 2019** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document –July 2019 PBAC Meeting. 5.06 LANADELUMAB, Solution for injection 300 mg in 2 mL,Takhzyro®,Shire Australia Pty Ltd.
- NICE 2019** National Institute for Health and Care Excellence. Lanadelumab for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema. Technology appraisal guidance [TA606]. 16 October 2019
- SMC 2018** SMC Advice on new medicines. Lanadelumab300mg solution for injection (Takhzyro®). 8 November 2019.

Pozostałe publikacje

- Agboola 2019** Agboola F, Lubinga S, Carlson J, Lin GA, Dreitlein WB, Pearson SD. The Effectiveness and Value of Lanadelumab and C1 Esterase Inhibitors for Prophylaxis of Hereditary Angioedema Attacks. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019 Feb;25(2):143-148.
- ChPL Takhzyro** Charakterystyka Produktu Leczniczego TAKHZYRO.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/takhzyro>
- FDA** Food and Drug Administration. Takhzyro (lanadelumab-flyo).
<https://www.fda.gov/Drugs/default.htm>
Data ostatniego dostępu: 20.05.2020r
- EMA** European Medicines Agency. Takhzyro, lanadelumab. Dostępne on-line pod adresem:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/takhzyro>
Data ostatniego dostępu: 20.05.2020r.

-
- Lluncor 2018** Lluncor M, Lamacchia D, Hernanz A, Pedrosa M, Alvez A, Cabañas R, Prior N, Caballero T. Determinants of health related quality of life (HRQoL) in adult patients with hereditary angi-oedema due to C1 inhibitor deficiency (C1-INH-HAE). *Journal of Allergy and Clinical Immunology* , Volume 141 , Issue 2 , AB266
- Nordenfelt 2014** Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren CF, Lindfors A, Mallbris L, Björkander J. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Swe-den. *Allergy Asthma Proc.* 2014 Mar-Apr;35(2):185-90
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.