



Rekomendacja nr 34/2020

z dnia 15 czerwca 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:

Takhzyro (lanadelumab)

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

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

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Takhzyro (lanadelumab), we wnioskowanym wskazaniu.

W ramach analizy skuteczności klinicznej lanadelumabu przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego względem placebo oparte o randomizowane badanie HELP. Wyniki badania wskazują na skuteczność lanadelumabu w zakresie zmniejszenia średniej liczby ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. hereditary angioedema, HAE). Również w zakresie większości drugorzędowych punktów końcowych odnotowano różnice wskazujące na skuteczność ocenianej technologii medycznej. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że badanie HELP, charakteryzuje się ograniczeniami w zakresie włączonej populacji docelowej oraz okresu obserwacji, które nie pozwalają na jednoznaczne przełożenie wyników na rzeczywistą sytuację kliniczną.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania wnioskowanej technologii z placebo wskazują, że wnioskowany lek jest droższy i skuteczniejszy niż placebo. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności (ICUR) znajduje się [redacted]

Analiza wpływu na budżet wskazuje na znaczące obciążenia budżetu płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej, kształtujące się na poziomie ok. [redacted] w wariancie z RSS.



Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych Takhzyro (lanadelubam) 300 mg roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 05060147027884, cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)” w ramach nowej grupy limitowej. [REDAKTOWANE]

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 ~2 000 przypadków. W Polsce zarejestrowano >240 przypadków, ale uważa się, że choroba występuje w populacji przekraczającej tę wartość. 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 zajęcia dróg oddechowych. 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.

Alternatywna technologia medyczna

W odnalezionych wytycznych ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego w zależności od źródła zaleca się stosowanie C1-INH, androgenów lub leków antyfibrynolitycznych

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:

- inhibitor C1-esterazy, ludzki (Berinert 1500, Berinert 500) we wskazaniu: Przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań 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, krtań lub jamę brzuszną.

Wnioskodawca jako alternatywną opcję terapeutyczną dla wnioskowanej technologii wskazał brak rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów HAE, co w badaniach klinicznych odpowiada placebo.

Wybór komparatora 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.

Opis wnioskowanego świadczenia

Lanadelumab (LANA) 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) 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. .

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Takhzyro (lanadelumab) we wskazaniu zbieżnym z zarejestrowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Analizę kliniczną oparto o 1 pierwotne badanie z randomizacją (HELP), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo LANA z placebo (PLC). Liczba pacjentów: 97. Okres obserwacji: 26 tyg.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono na niskie we wszystkich domenach.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- RR (ang. relative risk, risk ratio) - ryzyko względne,
- RB (ang. relative benefit) - korzyść względna,
- MD (ang. mean difference) – różnica średnich,

- NNT (ang. number needed to treat) - liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego,
- NNH (ang. number needed to harm) - liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego.

Jakość życia mierzono za pomocą kwestionariusza Angioedema Quality of Life (AE-QoL), który składa się z 17 elementów, z których każdy był oceniany w skali od 0 (najlepszy wynik) do 100 (najgorszy wynik).

Skuteczność

Różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii odnotowano w zakresie następujących parametrów (wyniki podano dla okresu obserwacji 0-182 dni):

- zmniejszenie średniej liczby ataków HAE w okresie leczenia:
 - w grupie stosującej LANA raz na 2 tyg. : MD=-1,71 (95% CI: -2,09; -1,33), RR=0,13 (95% CI: 0,07; 0,24),
 - w grupie stosującej LANA raz na 4 tyg.: -1,44 (95% CI: -1,84; -1,04), RR=0,27 (95% CI: 0,18; 0,41);
- zmniejszenie średniej liczby ataków HAE, wymagających leczenia ratunkowego:
 - w grupie stosującej LANA raz na 2 tyg. : MD=-1,43 (95% CI -1,78; -1,07), RR=0,13 (95% CI 0,07; 0,25),
 - w grupie stosującej LANA raz na 4 tyg.:MD= -1,21 (95% CI -1,58; -0,85), RR=0,26 (95% CI 0,16; 0,41);
- zmniejszenie średniej liczby ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego:
 - w grupie stosującej LANA raz na 2 tyg. : MD=-1,01(95% CI -1,32; -0,71), RR=0,17 (95% CI 0,08; 0,33),
 - W grupie stosującej LANA raz na 4 tyg.MD= -0,89 (95% CI -1,20; -0,58), RR=0,27 (95% CI 0,16; 0,46);
- prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie (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 grupie stosującej LANA raz na 2 tyg.: 3, 9 i 13 krotnie wyższe prawdopodobieństwo zmniejszenia częstości ataków odpowiednio o 50%, 70% i 90% , RB=3,06 (95% CI: 1,96; 4,76), NNT=2 (95% CI: 2;2), RB=9,11 (95 % CI: 3,56; 23,33), NNT=2 (95% CI: 2;2), RB=13,67 (95% CI: 3,45; 54,20), NNT=2 (95% CI: 2;3),
 - w grupie stosującej LANA raz na 4 tyg.: 3, 8 i 11 krotnie wyższe prawdopodobieństwo zmniejszenia częstości ataków odpowiednio o 50%, 70% i 90% , RB= 3,06 (95% CI: 1,97; 4,76), NNT=2 (95 % CI: 2;20, RB = 7,78 (95% CI: 3,00; 20,17), NNT=2 (95% CI: 2;3), RB = 11,31 (95% CI: 2,81; 45,45), NNT = 2 (95% CI: 2;4);
- zwiększenie liczby pacjentów bez ataków HAE:
 - w grupie stosującej LANA raz na 2 tyg. prawdopodobieństwo uzyskania pkt końcowego było 3 krotnie wyższe: RB=3,06 (95% CI: 1,96; 4,76), NNT=2 (95% CI: 2;2),

- w grupie stosującej LANA raz na 4 tyg. prawdopodobieństwo uzyskania pkt końcowego było 18 krotnie wyższe: RB=18,22 (95% CI: 2,51; 132,15), NNT=3 (95% CI: 2;5);
- zwiększenie średniej liczby dni bez ataków HAE:
 - w grupie stosującej LANA raz na 2 tyg.: MD=4,7 (95% CI: 3,2; 6,2),
 - w grupie stosującej LANA raz na 4 tyg.: MD=4,3 (95% CI: 2,8; 5,8);
- zmniejszenie średniej liczby ataków HAE zagrażających życiu (*high-morbidity*):
 - W grupie stosującej LANA raz na 2 tyg.: MD=-0,19 (95% CI: -0,30; -0,07), RR=0,15 (95% CI: 0,04; 0,65),
 - W grupie stosującej LANA raz na 4 tyg.: MD=-0,19 (95% CI: -0,30; -0,08), RR=0,14 (95% CI: 0,03; 0,58);
- zmniejszenie odsetka chorych wymagających zastosowania jakiegokolwiek leczenia na żądanie w czasie ataku HAE:
 - W grupie stosującej LANA raz na 2 tyg.: RR=0,46 (95% CI: 0,30; 0,70), NNT=2 (95% CI: 2;3),
 - W grupie stosującej LANA raz na 4 tyg.: RR=0,57 (95% CI: 0,41; 0,79), NNT=3 (95% CI: 2;5);
- zmniejszenie prawdopodobieństwa konieczności zastosowania jakiegokolwiek leczenia wspomagającego:
 - w grupie stosującej LANA raz na 2 tyg.: RR=0,12 (95% CI: 0,02;0,84), NNT= 4 (95% CI: 3; 9),
 - w grupie stosującej LANA raz na 4 tyg.: RR=0,22 (95% CI: 0,05; 0,89), NNT=5 (95% CI: 3;13);
- jakość życia (zmniejszenie wyniku kwestionariusza AE-QoL):
 - W grupie stosującej LANA raz na 2 tyg.: MD=-16,57 (95% CI: - 28,53; -4,62),
 - W grupie stosującej LANA raz na 4 tyg.: MD=-12,66 (95% CI: -24,51; -0,80).

Brak różnic istotnych statystycznie odnotowano dla następujących punktów końcowych:

- liczba pacjentów z atakami HAE wg czasu trwania,
- średni czas trwania ataku HAE.

Bezpieczeństwo

W badaniu *HELP* w żadnej z analizowanych podgrup nie stwierdzono ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAEs, z ang. *Treatment Emergent Adverse Events*), ani zgonów. Większość TEAEs występowała w łagodnym lub umiarkowanym stopniu ciężkości.

W grupie stosującej LANA raz na 2 tyg. vs PBO stwierdzono istotnie większe, o 27% ryzyko występowania jakichkolwiek TEAEs, RR=1,27 (95% CI: 1,05; 1,54), NNH=5 (95% CI: 3;18), p=0,0121 oraz ponad dwukrotnie zwiększone ryzyko wystąpienia TEAEs związanych z leczeniem, RR=2,06 (95% CI: 1,26; 3,37), 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 TEAEs wynikała z różnic w częstości raportowanego bólu w miejscu podania.

W grupie stosującej LANA raz na 4 tyg. vs PBO nie stwierdzono znamienych różnic w częstości występowania jakichkolwiek TAEs, TAEs związanych z leczeniem, a także ciężkich i takich, które prowadziły do przerwania procesu leczenia.

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 względem placebo odnotowano istotne różnice. Ryzyko wystąpienia tego zdarzenia było dwukrotnie wyższe podczas terapii lanadelumabem, RR=1,93 (95% CI: 1,04; 3,60), NNH=4 (95% CI: 3; 56).

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Według ChPL Takhzyro zdarzenia występujące bardzo często to: reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Zdarzenia występujące często to: nadwrażliwość, zawroty głowy, wysypka grudkowo-plamista, ból mięśni, zwiększenie aktywności amonotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianinowej.

Odnaleziono również komunikaty dot. bezpieczeństwa ocenianego leku:


- FDA: produkt leczniczy Takhzyro może powodować ciężkie reakcje alergiczne. Jako najczęstsze zdarzenia niepożądane wymieniono reakcje w miejscu podania, infekcje górnych dróg oddechowych, bóle głowy, wysypkę, bóle mięśni, zawroty głowy oraz biegunkę. Wśród rzadziej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów przyjmujących lanadelumab wyróżniono nadwrażliwość, wzrost aktywności transaminazy asparaginianinowej 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.
- Europejska Agencja Leków: informacja z dnia 25.03.2020, w której podano, 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.
- 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).

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań dot. skuteczności praktycznej ocenianej technologii.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty wymienione poniżej:

- 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, 
- Badanie *HELP* charakteryzowało się stosunkowo krótkim okresem obserwacji (26 tygodni), co utrudnia długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii lanadelumabem

- W badaniu wskazano, że ponad połowa pacjentów (56%) stosowała wcześniej leczenie profilaktyczne. Zarówno w ChPL Takhzyro jak i [REDAKTOWANE], 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. [REDAKTOWANE]. Należy również zaznaczyć, że w badaniu nie oceniano skuteczności leczenia w przypadku zmiany dawkowania w trakcie stosowania.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę efektywności kosztowej LANA przeprowadzono w porównaniu z brakiem długoterminowej profilaktyki napadów HAE, z wykorzystaniem techniki kosztów-użyteczności w dożywotnim (60 lat) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (pacjent+płatnik, perspektywa zbliżona do NFZ). W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono koszty Takhzyro, podania, diagnostyki i monitorowania oraz koszty leczenia ataków HAE z wykorzystaniem aktualnie refundowanych leków (Firazyr, Berinert, Ruconest).,

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie lanadelumabu w miejsce placebo jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów – użyteczności (ICUR)

dla porównania lanadelumab vs. placebo wyniósł [REDAKTOWANE]

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 progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, [REDAKTOWANE]

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono parametry takie 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. Największą i najmniejszą wartość ICUR uzyskano dla alternatywnych scenariuszy obejmujących odmienne modelowanie liczby ataków w grupie placebo (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 progu prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii jest bliskie zera.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej mają wpływ aspekty wymienione poniżej:

- W ramach analizy przeprowadzono oddzielne modelowanie liczby ataków dla różnych schematów dawkowania Takhyzo 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.

Obliczenia własne Agencji

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 754 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie bezpośrednio wykazujące wyższość wnioskowanego leku nad komparatorem, w związku z powyższym w nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

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 kosztów takie same, jak w analizie ekonomicznej.

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

[redacted] Wariant minimalny zakłada brak wzrostu liczebności populacji docelowej i utrzymanie się jej na poziomie wyznaczonym na początek analizy (lipiec 2020), [redacted] W wariantcie maksymalnym założono natomiast, że docelowe udziały rynkowe zostaną przejęte przez wnioskowaną technologię już w drugim roku refundacji. Podwyższono również prognozę udziałów w pierwszym roku refundacji z [redacted]

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również oszacowania uwzględniające alternatywne scenariusze. [redacted]

[REDAKTION]

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

[REDAKTION]

Ograniczenia analizy

- Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania liczebności populacji docelowej. Zgodnie z danymi otrzymanymi od ekspertów ankietowanych przez Agencję obecnie w Polsce liczba pacjentów z ocenianym wskazaniem powyżej 12 r. ż. wynosi ok 400, przy czym ok. 10-20% tej populacji może skorzystać z leczenia lanadelumabem. Powyższe wartości odbiegają od wartości wskazanych w analizie wnioskodawcy, gdzie w scenariuszu podstawowym założono [REDAKTION]. W ramach analizy wrażliwości testowano ten parametr, przyjmując, że pierwszym roku liczba pacjentów stosujących lek Takhzyro wynosić będzie 48 osób (w kolejnych latach 50-52 osoby). Uzyskane dane NFZ, tj. 274 pacjentów roku 2019 (do czerwca) oraz 295 pacjentów w roku 2018, obejmują pacjentów w wieku powyżej 12 r. ż z rozpoznaniem HAE i nie pozwalają na precyzyjne oszacowanie wielkości populacji docelowej, tj. populacji pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do programu lekowego (w danych NFZ brak jest informacji na temat częstości i umiejscowienia ataków HAE)
- [REDAKTION]

Obliczenia własne Agencji

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspert ankietowany przez Agencję zgłosił uwagę dot. monitorowania skuteczności leczenia w PL:

[REDACTED]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W celu wygosparowania środków równoważących wpływ na budżet płatnika w wyniku pozytywnej decyzji o objęciu refundacją Takhyro przedstawiono rozwiązanie mające na celu optymalizację wydatków płatnika, polegające na [REDACTED]

[REDACTED]

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do ocenianej technologii medycznej następujących instytucji:

- European Society for Immunodeficiencies and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ESID & ERN RITA) 2020
- Australasia Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA) 2020
- Canadian Hereditary Angioedema Network. (CHAN) 2019
- German Association of Scientific Medical Societies (GASMS) 2019
- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA) 2018
- World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology (WAO/EAACI) 2018

- US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board (HAEA MAB) 2016
- French National Center for Angioedema (FNCA) 2015
- National Management Guidelines (NMG) 2014
- Japanese Association for Complement Research (JACR) 2012
- Hereditary Angioedema International Working Group (HAIWG) 2014
- Farkas 2017
- Longhurts 2015

W odnalezionych wytycznych wskazano, że leczenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego uwzględnia terapię ostрых ataków 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).

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 5 rekomendacji, w tym 1 negatywną (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2019) i 4 pozytywne (Scottish Medicines Consortium 2019, National Institute for Health and Care Excellence 2019, Haute Autorité de Santé 2019, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2019) w tym 3 z ograniczeniami.

W rekomendacjach pozytywnych z ograniczeniami wskazano na dodatkowe kryteria, które muszą spełniać pacjenci kwalifikujący się do terapii. W rekomendacji negatywnej PBAC podkreślono, że potrzeba i rola kliniczna lanadelumabu są szersze niż w przypadku dożylnych inhibitorów C1-esterazy i dlatego przedstawiona minimalizacja kosztów oceniona została jako mało informatywna.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Takhzyro (lanadelumab) jest

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28.01.2020r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1344.2019.30.SS), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Takhzyro (lanadelumab) 300 mg roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 05060147027884 na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 34/2020 z dnia 8 czerwca 2020 roku w sprawie oceny leku Takhzyro (lanadelumab) w ramach programu lekowego: „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2020 z dnia 8 czerwca 2020 roku w sprawie oceny leku Takhzyro (lanadelumab) w ramach programu lekowego: „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)”
2. Raport nr OT.4331.3.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Takhzyro (lanadelumab) w ramach programu lekowego „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)”. Data ukończenia: 27 maja 2020 r.