



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1)”

oraz

[REDAKTOWANE] lanadelumabu i ludzkiego inhibitora C1-esterazy w ramach programu lekowego B.122

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Nr: OT.4220.37.2022

OT.4221.51.2022

Data ukończenia: 30.03.2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (CSL Behring GmbH, Shire Pharmaceuticals Ireland Limited Ireland /Takeda Pharmaceuticals International AG).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (CSL Behring GmbH, Shire Pharmaceuticals Ireland Limited Ireland /Takeda Pharmaceuticals International AG) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: CSL Behring GmbH, Shire Pharmaceuticals Ireland Limited Ireland /Takeda Pharmaceuticals International AG.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

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 Group
C1-INH	ludzki inhibitor C1-esterazy
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CREAK	Reference Center for Angioedema
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EBCOG	European Board & College of Obstetrics and Gynaecology
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESG	European Society of Gynecology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FFP	świeżo mrożone osocze
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GGN	górna granica normy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAE	wrodzony obrzęk naczynioruchowy
HAE-1	wrodzony obrzęk naczynioruchowy typu 1
HAE-2	wrodzony obrzęk naczynioruchowy typu 2
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LANA	lanadelumab
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LY	lata życia (life years)

MAIC	porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (ang. matching adjusted indirect comparison)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTGiP	Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SC	podanie podskórnice
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 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.)
WAO	World Allergy Organization
WATOG	World Association of Trainees in Obstetrics & Gynecology
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
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. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie	7
2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym	8
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Problem zdrowotny	12
3.2. Charakterystyka ocenianej technologii	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	17
4.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	17
5. Opinie ekspertów klinicznych	21
6. Rekomendacje i wytyczne	28
6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	28
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	31
7. Alternatywne technologie medyczne	33
8. Wskazanie dowodów naukowych	34
8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	34
8.1.1. Opis badań włączonych do analizy	34
8.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	37
8.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego	37
8.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	38
9. Wpływ na budżet płatnika	39
9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	39
9.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	39
10. Kluczowe informacje i wnioski	43
11. Źródła	47
12. Załączniki	48
12.1. Projekt programu lekowego	48
12.2. Wykaz refundowanych technologii medycznych	52
12.3. Strategie wyszukiwania publikacji	53

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD) 2022-11-30
i znak pisma zlecającego PLR.4500.88.2.2022.KK (EZD)

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Ocena zmian w treści programu lekowego:

- „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1)”

Ocena możliwości [REDAKTOR] lanadelumabu i ludzkiego inhibitora C1-esterazy w ramach programu lekowego B.122.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- lanadelumab
- ludzki inhibitor C1-esterazy

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną lanadelumab, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 111) w ramach PL B.122:

Tabela 1. Zestawienie refundowanych produktów leczniczych zawierających lanadelumab

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Takhzyro, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg	1 fiol.	05060147027884	Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Tabela 2. Zestawienie produktów leczniczych zawierających ludzki inhibitor C1-esterazy, które ubiegają się o refundację w ramach Programu Lekowego B.122

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Beriner 2000, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 4 ml	05909991363017	CSL Behring GmbH
Beriner 3000, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 6 ml	05909991363048	

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 29 listopada 2022 r., znak PLR.4500.88.2.2022.KK (EZD) (data wpływu do AOTMiT 30.11.2022 r.), na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie materiałów analitycznych oraz na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555), w związku z art. 40 ust. 3 ustawy o refundacji oraz art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii Rady Przejrzystości oceniającej zasadność wprowadzenia zmian w programie lekowym:

- „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1)”

oraz ocenę [REDACTED] terapii dostępnych w programie (refundowanej i wnioskowanej do objęcia refundacją) [REDACTED], lanadelumabu i ludzkiego inhibitora C1-esterazy w ramach programu lekowego B.122.

2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym

Treść proponowanego zapisu programu lekowego załączonego do wniosku porównano z aktualnie obowiązującym programem lekowym B.122 dla lanadelumabu, co pozwoliło zweryfikować różnice w analizowanych dokumentach. Dotychczasowy program lekowy (aktualnie obowiązujący zgodnie z obwieszczeniem MZ) obejmuje jedynie informacje dotyczące leczenia lanadelumabem. Zapisy dotyczące stosowania ludzkiego inhibitora C1-esterazy u chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu ([REDACTED])

[REDACTED]. Uwzględniono także informacje na temat dawkowania ludzkiego inhibitora C1-esterazy w programie lekowym B.122. W zakresie badań diagnostycznych wykonywanych w ramach proponowanego programu lekowego uwzględniono badania przy kwalifikacji oraz monitorowanie leczenia ludzkim inhibitorem C1-esterazy.

Zaproponowana zmiana polega na przekształceniu aktualnie refundowanego programu lekowego B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1)”, który uwzględnia leczenie lanadelumabem, poprzez dodanie do nowego programu lekowego możliwości leczenia ludzkim inhibitorem C1-esterazy oraz [REDACTED]

Szczegółowy wykaz nowych terapii, które miałyby znaleźć się w programie przedstawia Tabela 2. Modyfikacje programu lekowego przedstawia Tabela 3. Treść nowego proponowanego programu lekowego przedstawiono w rozdz. 9.1.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli. Zmienione zapisy oznaczono pogrubioną czcionką i podkreśleniem.

Tabela 3. Zestawienie zmian w programie lekowym B.122 z zapisami ChPL

Zmiana	Proponowany zapis	Dotychczasowy zapis	Zapis wynikający z ChPL / komentarz analityków *
ŚWIADCZENIOBIORCY			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zmiana	Proponowany zapis	Dotychczasowy zapis	Zapis wynikający z ChPL / komentarz analityków *
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zmiana	Proponowany zapis	Dotychczasowy zapis	Zapis wynikający z ChPL / komentarz analityków *
	[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zmiana	Proponowany zapis	Dotychczasowy zapis	Zapis wynikający z ChPL / komentarz analityków *
SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE			
Uwzględnienie zmian dotyczących dawkowania lanadelumabu w programie lekowym B.122 również w przypadku zmiany terapii	<p>1. Leczenie lanadelumabem</p> <p>1.1. Dawka początkowa lanadelumabu to 300 mg podawane co 2 tygodnie. U pacjentów z dobrą kontrolą choroby (brak objawów HAE przez więcej niż 6 miesięcy), w szczególności u tych z małą masą ciała, należy rozważyć redukcję dawki do 300 mg co 4 tygodnie. W razie nawrotu napadów dawka może być zwiększona do 300 mg co 2 tygodnie.</p> <p>[REDACTED]</p> <p><u>1.3. Leczenie może być kontynuowane w warunkach domowych, jeśli lekarz i pacjent uznają to za właściwe. Do tego czasu Pacjent odbywa w ośrodku minimum cztery wizyty w odstępach zgodnych z dawkowaniem leku. Wizyty mają też na celu edukację pacjenta w zakresie administrowania leku – samodzielnego lub przez opiekuna prawnego. Pacjent lub opiekunowie prawni pacjenta muszą być poinstruowani odnośnie techniki podawania leku, prowadzenia dziennika leczenia oraz rozpoznawania działań niepożądanych (ciężkich reakcji alergicznych) i czynności, które należy podjąć w przypadku ich wystąpienia. Pacjent otrzymuje leki dla celów terapii domowej w ośrodku prowadzącym terapię HAE danego pacjenta.</u></p>	<p>Dawka początkowa lanadelumabu to 300 mg podawane co 2 tygodnie. U pacjentów z dobrą kontrolą choroby (brak objawów HAE przez więcej niż 6 miesięcy), w szczególności u tych z małą masą ciała, należy rozważyć redukcję dawki do 300 mg co 4 tygodnie. W razie nawrotu napadów dawka może być zwiększona do 300 mg co 2 tygodnie.</p>	<p>Informacje w zakresie dawkowania zgodne z ChPL Takhryzo, brak informacji dotyczących zmiany leczenia.</p> <p>Dawkowanie zgodne z wytycznymi WAO/EAACI 2021 (szczegóły rozdz. 6.1)</p>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* w komentarzu odniesiono się do międzynarodowych wytycznych WAO/EAACI 2021, gdyż pozostałe odnalezione wytyczne kliniczne przedstawione w rozdz. 6.1 są zgodne z zaleceniami WAO/EAACI 2021 w zakresie terapii stosowanych w profilaktyce HAE, natomiast nie odnoszą się do zmian takich jak dawkowanie, czas stosowania LANA [REDACTED].

3. Problem decyzyjny

3.1. Problem zdrowotny

Kod ICD-10:

D84.1 – Zaburzenia układu dopełniacza – niedobór inhibitora esterazy C1 (C1-INH)

Definicja

Obrzęk naczynioruchowy (AE) – to obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej powstający w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, spowodowany rozluźnieniem połączeń komórkowych w naczyniach przez wazoaktywne mediatory, najczęściej dobrze odgraniczony, niesymetryczny, samoograniczający się, 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 obrzęk naczynioruchowy (ang. hereditary angioedema – HAE) związany z niedoborem C1-inhibitora (C1-INH) stanowi ~2% wszystkich przypadków AE i występuje z częstością 1/50 000–150 000. Rejestr europejski obejmuje obecnie ~2000 chorych; w Polsce zarejestrowano >340 chorych, ale uważa się, że choroba występuje częściej. Ta postać AE jest dziedziczona jako cecha autosomalna dominująca (...)

- HAE-1 (hereditary angioedema type 1) – typu 1 związany z osoczym niedoborem C1-INH (80-85% chorych)
- HAE-2 (hereditary angioedema type 2) – typu 2 związany ze zmniejszoną aktywnością C1-INH i prawidłowym lub zwiększonym stężeniem C1-INH (15% chorych).

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 3 APD wnioskodawcy.

Klasyfikacja

1. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy:

- 1) HAE-1 (hereditary angioedema type 1) – typu 1 związany z osoczym niedoborem C1-INH (80–85% chorych)
- 2) HAE-2 (hereditary angioedema type 2) – typu II – związany ze zmniejszoną aktywnością C1-INH (~15% chorych)

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy dziedziczy się autosomalnie dominująco. Większość przypadków występuje rodzinnie w wyniku mutacji genu (*Serping1*) kodującego białka z grupy serpin, w tym C1-INH, zlokalizowanego na chromosomie 11 (w ~25% przypadków mutacje występują de novo). Do tej pory opisano ~450 mutacji. Są to głównie mutacje pojedynczej pary zasad, ale występują też duplikacje i delecje genów. C1-INH – inhibitor wytwarzany jest głównie w wątrobie, reguluje aktywację układów: krzepnięcia, dopełniacza, fibrynolizy oraz układu kalikreina–bradykinina poprzez hamowanie proteaz serynowych układu dopełniacza, takich jak C1r, C1s i proteaz związanych z lektyną wiążących mannozę (MASP 1 i 2). C1-INH inaktywuje także kalikreinę osoczną i czynniki krzepnięcia XIa i XIIa; w ten sposób reguluje aktywację pozapłytkowej drogi aktywacji układu krzepnięcia. Regulacja tego układu zachodzi przez tworzenie kompleksu inhibitora z proteazami i zużyciu puli inhibitora. Wystąpienie obrzęku jest związane ze zwiększeniem w osoczu stężenia mediatora przepuszczalności naczyń – bradykininy. Bez wystarczającej ilości C1-INH nieregulowana aktywność kalikreiny prowadzi do uwalniania bradykininy z wysokocząsteczkowego kininogenu, która wiąże się ze swoistym receptorem typu 2 (B2R), zlokalizowanym w różnych tkankach, w tym także na powierzchni komórek śródbłona naczyniowego. Połączenie cząsteczki bradykininy z B2R skutkuje gwałtownym rozszerzeniem i miejscowym zwiększeniem przepuszczalności naczyń krwionośnych podskórnych i podśluzówkowych oraz ostrym bólem. U osób z C1-INH HAE stężenie endogennego C1-INH jest małe i jego zużycie może być czynnikiem wyzwalającym napad choroby.

3) HAE-FXII (factor XII – hereditary angioedema) – związany z mutacją cz. XII – stężenie i aktywność C1-INH są prawidłowe. Zmutowany czynnik XII ulega nadmiernej aktywacji pod wpływem plazminy oraz osłabionej odpowiedzi na hamujące działanie C1-INH, aktywuje kalikreinę, prowadząc do produkcji bradykininy.

4) HAE-ANG (hereditary angioedema related to mutation in angiotensin) – mutacja genu dla angiotensyny 1 – powoduje upośledzone działanie angiotensyny i prawdopodobnie brak utylizacji bradykininy.

5) HAE-PLG (hereditary angioedema related to mutation in plasminogen) – ostatnio opisany, związany z mutacją genu dla plazminogenu.

6) HAE-UNK (*hereditary angioedema of unknown origin*) – o nieznannej przyczynie, występuje rodzinnie, nie udało się zidentyfikować żadnych mutacji typowych dla HAE.

2. Nabyty obrzęk naczynioruchowy (AAE):

1) AAE-ACEI (*acquired angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors*)

Prawie niespotykany u dzieci, związany z przyjmowaniem ACEI – występuje najprawdopodobniej w wyniku zwiększenia stężenia bradykininy, która w warunkach prawidłowych jest inaktywowana przez ACE. Ten rodzaj obrzęku występuje u kobiet i >65. rż., u ~50% chorych pojawia się w pierwszym tygodniu stosowania leku, a jego wystąpienie nie zależy od rodzaju ACEI (efekt grupy) ani jego dawki. Obrzęk zwykle zajmuje twarz, usta, powieki, język, drogi oddechowe, rzadko zajmuje błonę śluzową przewodu pokarmowego.

2) AAE-C1-INH (*acquired angioedema with C1 inhibitor deficiency*) związany z niedoborem C1-INH – jego patomechanizmy są różnorodne: przyczyną mogą być przeciwciała neutralizujące C1-INH (u chorych na toczeń rumieniowaty układowy lub nowotwory limfoproliferacyjne), a także zużycie C1-INH i składowych dopełniacza biorących udział w klasycznej drodze aktywacji.

3. Obrzęk naczynioruchowy idiopatyczny (*AE-idiopathic angioedema*) – nawracające obrzęki bez wyjaśnionej przyczyny.

Epidemiologia

Wrodzony AE (*hereditary angioedema – HAE*) związany z niedoborem C1-inhibitora (C1-INH) stanowi ~2% wszystkich przypadków AEi występuje z częstością 1/50 000–150 000. Rejestr europejski obejmuje obecnie ~2000 chorych; w Polsce zarejestrowano >340 chorych, 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 wywołany innymi mutacjami występuje bardzo rzadko.

Nabyty AE związany z przyjmowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny występuje u 0,3% osób przyjmujących te leki, 3–4-krotnie częściej u ludzi rasy czarnej w porównaniu z rasą białą. U 40–50% chorych dorosłych AE współistnieje z pokrzywką. Widoczna jest przewaga płci żeńskiej.

Rokowanie

Średnia długość życia pacjentów z HAE jest ograniczona z powodu nadal występujących zgonów z uduszenia, co wynikać może z opieszałości w podaniu leku przez pacjenta, jak również w wyniku niedoinformowania personelu medycznego o tej chorobie. Wczesne rozpoznanie i szybkie zastosowanie skutecznej terapii zapewnia bezpieczeństwo i znacznie poprawia jakość życia.

Stanem zagrożenia życia związanym z HAE jest obrzęk krtani, zwłaszcza podczas pierwszego epizodu w przebiegu choroby (śmiertelność 15–33%).

Źródło: Olejniczak K., Bręborowicz A., Nowicki R. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy mp.pl [data dostępu: 9.02.2023 r.]

3.2. Charakterystyka ocenianej technologii

Tabela 4. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych zawierających lanadelumab

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Takhzyro (lanadelumab) 300 mg roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 05060147027884
Kod ATC	B06AC05
Substancja czynna	Lanadelumab
Wskazanie zarejestrowane	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.
Oceniane wskazanie	Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego
Droga podania	Roztwór do wstrzykiwań (podanie podskórne)
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 kal kreiny osoczowej, a tym samym ogranicza wytwarzanie bradykininy u pacjentów z HAE.
Dopuszczenie do obrotu	22.11.2018 r. EMA

Źródło: ChPL Takhzyro [data aktualizacji: 17.10.2022, data dostępu: 15.03.2023 r.]

Tabela 5 Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych zawierających ludzki inhibitor C1-esterazy

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Beriner 3000, ludzki inhibitor C1-esterazy, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m., 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 6 ml + 1 system do transferu 20/20 z filtrem + 1 zestaw do podawania, kod GTIN: 05909991363048 Beriner 2000, ludzki inhibitor C1-esterazy, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m., 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 4 ml + 1 system do transferu 20/20 z filtrem + 1 zestaw do podawania, kod GTIN: 05909991363017
Kod ATC	B06AC01 Grupa farmakoterapeutyczna: Inne czynniki hematologiczne, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym, C1-inhibitor, pochodna osocza
Substancja czynna	ludzki inh bitor C1-esterazy (pochodzący z ludzkiego osocza)
Wskazanie zarejestrowane	Beriner do wstrzykiwań podskórnych jest wskazany do stosowania w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1 - esterazy.
Oceniane wskazanie	Zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1 – esterazy.
Droga podania	podskórna (s.c.)
Mechanizm działania na podstawie ChPL	W warunkach fizjologicznych inhibitor C1-esterazy blokuje klasyczną drogę układu dopełniacza poprzez inaktywację aktywnych enzymatycznie składników C1s i C1r. Aktywny enzym tworzy kompleks z inhibitorem w stechiometrycznym stosunku 1:1. Poza tym inhibitor C1-esterazy stanowi najważniejszy inhibitor aktywatorów układu krzepnięcia poprzez hamowanie czynnika XIIa i jego fragmentów. Dodatkowo, oprócz alpha-2-makroglobuliny, jest głównym inh bitorem osoczowej kalikreiny. Efekt leczniczy produktu Beriner w wrodzonym obrzęku naczynioruchowym polega na substytucji brakującej aktywności inhibitora C1-esterazy.
Dopuszczenie do obrotu	Beriner 2000 j.m. – 13.03.2018 r. (data ostatniego przedłużenia pozwolenia 13.02.2020 r.) – URPL Beriner 3000 j.m. – 13.03.2018 r. (data ostatniego przedłużenia pozwolenia 13.02.2020 r.) – URPL

Źródło: ChPL Beriner 2000/3000 [data aktualizacji: 12.2021r., data dostępu: 15.03.2023r.]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono dane NFZ pozyskane przy ocenie wniosków refundacyjnych leków Berinert 2000 i Berinert 3000 (ludzki inhibitor C1-esterazy) we wskazaniu: „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)”, AWA OT.4231.69.2022 – zlecenie 130/2022 w BIP AOTMiT (znak pism zlecających: PLR.4500.421.2022.22.KKL i PLR.4500.420.2022.22.KKL z dnia 29.11.2022 r.). Dane dotyczyły liczebności pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: D84.1 Inne niedobory odporności, zaburzenia układu dopełniacza, niedobór inhibitora esterazy C1 (C1-INH).

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ

Pacjenci wg rozpoznania ICD-10:	2018	2019	2020	2021	2022
D84.1	417	484	459	602	496
D84.1 (≥ 12 lat)	306	328	277	383	350

W ramach programu lekowego B.122: „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)” od marca 2022 roku do 9 lutego 2023 roku leczonych było łącznie 16 pacjentów. Aktualnie w ramach programu B.122 refundowana jest jedynie terapia lanadelumabem, który zgodnie z ChPL i zapisami programu nie może być stosowany u kobiet w ciąży.

W ramach prac nad raportem otrzymano 1 opinię od eksperta klinicznego, prof. K. Jahnz-Różyk, Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii, która była już ankietowana przez AOTMiT przy okazji prac nad AWA Berinert 2000/3000. W swojej opinii prof. Jahnz-Różyk doprecyzowała, iż populacja chorych na HAE w Polsce jest niewielka (łącznie ok.500 chorych), a grupa leczonych kobiet w ciąży i karmiących może wynosić ok. 5 rocznie. Dodatkowo ekspertka zaznaczyła, iż [REDAKTOWANE].

Dla potrzeb niniejszego raportu wykorzystano również opinie prof. Ewy Czarnobilskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie alergologii oraz prof. Mieczysława Walczaka, przewodniczącego zespołu koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkich, pozyskane w ramach prac nad AWA Berinert 2000/3000. Wg oszacowań ekspertów populacja pacjentów ≥ 12 lat z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE) typu I lub II w Polsce wynosi od 350 do 430 osób. Liczba nowych zachorowań jest mniejsza niż 20 rocznie, natomiast szacowana liczba kobiet w ciąży z HAE, która może być leczona ludzkim inhibitorem C1-esterazy w ramach wnioskowanego PL to około 10 pacjentek.

Szczegóły oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Liczebność populacji wg stanowisk eksperckich pozyskanych przy ocenie wniosku refundacyjnego leków Berinert 2000 i Berinert 3000 (ludzki inhibitor C1-esterazy), pochodzących z AWA OT.4231.69.2022

Populacja		Obecna liczba chorych w Polsce			
		Prof. dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. dr n. med. Mieczysław Walczak Przewodniczący zespołu koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych	
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE) typu I lub II w Polsce		Okolo 423-460 <i>Prawdopodobnie okolo 300 chorych z HAE pozostaje niezdiagnozowanych, co wynika z nadal występującego wieloletniego opóźnienia prawidłowego rozpoznania u części pacjentów</i>	Okolo 760 <i>(zdiagnozowanych okolo 500, w tym 40 dzieci)</i>	Ok. 700 <i>(zdiagnozowanych ok. 400, w tym ok. 50 dzieci)</i>	
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE) typu I lub II (≥ 12 lat) w Polsce		Okolo 400 – 430	Okolo 400	Okolo 350	
Pacjenci z HAE spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)	do leczenia lanadelumabem	Okolo 50	Ok. 15	Ok. 50-60	
	do leczenia ludzkim inhibitorem C1-esterazy	Ogółem	<i>I rok – 6, II rok – 6, III rok – 6</i>	<i>I rok – 2-3, II rok – 4-5, III rok – 5-6</i>	-
		kobiety w ciąży i karmiące piersią	<i>Leczone będą prawie wyłącznie kobiety w ciąży i karmiące</i>	<i>I rok – 2-3, II rok – 3-4, III rok – 3-4</i>	-
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Substancja czynna: lanadelumab była wcześniej przedmiotem oceny Agencji dwukrotnie w 2020 r.:

- w ramach programu lekowego: „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)” (negatywne stanowisko RP nr 34/2020 z dnia 8.06.2020 r., negatywna rekomendacja Prezesa nr 34/2020 z dnia 15.06.2020 r. – zlecenie 24/2020 w BIP AOTMiT¹),
- w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1-inhibitora (ICD-10 D84.1) (negatywna opinia RP nr 152/2020 z dnia 22.06.2020 r., negatywna rekomendacja Prezesa nr 75/2020 z dnia 1.07.2020 r. – zlecenie 128/2020 w BIP AOTMiT²).

Ludzki inhibitor C1-esterazy podawany podskórnym był przedmiotem oceny Agencji dwukrotnie w 2023 r.:

- Berinert 2000 i Berinert 3000 we wskazaniu: „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1)” – zlecenie 130/2022³ w BIP AOTMiT (pozytywne stanowisko RP nr 36/2023 z dnia 27 marca 2023 r.) Do dnia zakończenia prac nad raportem w BIP Agencji nie opublikowano treści rekomendacji Prezesa Agencji.
- Berinert 2000 w ramach importu docelowego we wskazaniu: zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy – zlecenie 10/2023⁴ w BIP AOTMiT. Wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko nr 24/2023 z 6.03.2023 r.) wskazując, że Berinert jest ludzkim inhibitorem C1-esterazy (z ludzkiego osocza) o potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie w HAE u ciężarnych pacjentek, a aktualny program leczenia zapobiegawczego HAE obejmuje stosowanie lanadelumabu, który nie może być stosowany w przypadku ciąży oraz pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja nr 26/2023 z 20.03.2023 r.).

Ponadto w 2014 r. przedmiotem oceny Agencji był ludzki inhibitor C1-esterazy podawany dożylnie:

- produkt leczniczy Berinert 500 w ramach wniosku o objęcie refundacją we wskazaniach: [REDAKTOWANE] – zlecenie 338/2013⁵ w BIP AOTMiT. Wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko nr 24/2014 z 27 stycznia 2014 r.) i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja nr 18/2014 z 27 stycznia 2014 r.), wskazując, iż dostępne dowody naukowe, opinie ekspertów klinicznych oraz rekomendacje międzynarodowe potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku we wnioskowanych wskazaniach.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6562-24-2020-zlc>

² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6784-128-2020-zlc>

³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7915-130-2022-zlc>

⁴ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/7993-zlecenie-10-2023>

⁵ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=2017>

Tabela 8. Dotychczasowe oceny Agencji dla substancji czynnej lanadelumab

Nr i data wydania	Opinie RK/RP
Takhyzo (lanadelumab)	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2020 z dnia 8 czerwca 2020 r.⁶</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Takhyzo (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)”. <u>Uzasadnienie:</u> Lanadelumab - to całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne (IgG1/łańcuch lekki κ), które hamuje czynną aktywność proteolityczną kalikreiny osoczowej. Badanie rejestracyjne HELP wykazało wysoką efektywność leku w zapobieganiu nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego oraz zadowalający profil bezpieczeństwa. Równocześnie, analiza ekonomiczna wykazała, że koszt terapii [REDAKTOWANE] W związku z powyższym, Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za niezasadne.</p>
<p>Rekomendacja nr 34/2020 z dnia 15 czerwca 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji⁷</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Takhyzo (lanadelumab) w ramach programu lekowego „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)”. <u>Uzasadnienie Opinii:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Takhyzo (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. (...) Analiza wpływu na budżet wskazuje na znaczące obciążenia budżetu płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej (...).</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 152/2020 z dnia 22 czerwca 2020 r.⁸</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Takhyzo (lanadelumab), roztwór do wstrzykiwań, fiołka à 300 mg, we wskazaniu: wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1-inhibitora (ICD-10 D84.1). <u>Uzasadnienie:</u> Podsumowując, produkt leczniczy lanadelumab wykazał się dobrą skutecznością w ocenianej populacji pacjentów z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym przy zadowalającym profilu bezpieczeństwa. Produkt jest rekomendowany w wytycznych klinicznych jako pierwsza linia leczenia wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. Rozpatrywany przypadek dotyczy pacjenta, u którego stwierdzono oporność na wszystkie dostępne metody leczenia (z uwzględnieniem środków stosowanych off-label).</p>
<p>Opinia nr 75/2020 z dnia 1 lipca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji⁹</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Takhyzo (lanadelumab), we wskazaniu: wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1-inhibitora (ICD-10 D84.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. <u>Uzasadnienie Opinii:</u> 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. W dniu 15 czerwca Prezes Agencji wydał negatywną rekomendację dot. objęcia refundacją produktu leczniczego Takhyzo (lanadelumab) w ramach programu lekowego we wskazaniu analogicznym do wnioskowanego. Głównym argumentem przemawiającym za niezasadnością objęcia refundacją produktu Takhyzo obok wątpliwości dotyczących efektów klinicznych była wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności oraz prognozowane obciążenie budżetu płatnika publicznego. Dodatkowo należy zaznaczyć, że finansowanie produktu w ramach RDTL zakłada podawanie go przez 3 miesiące, natomiast lanadelumab jest produktem leczniczym podawanym w horyzoncie dożywotnim. Mając na uwadze powyższe zastrzeżenia wynikające z procesu oceny przedmiotowej technologii medycznej oraz kwestie formalne, nie jest zasadne pozytywne zaopiniowanie przedmiotowego wniosku.</p>

⁶ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/024/SRP/U_23_170_200608_s_34_Takhyzo_lanadelumab_w_ref.pdf

⁷ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/024/REK/rp_34_2020_takhyzo.pdf

⁸ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/128/ORP/U_25_188_200622_o_152_Takhyzo_lanadelumab_RDTL.pdf

⁹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/128/REK/RDTL_75_2020_Takhyzo_czarna.pdf

Nr i data wydania	Opinie RK/RP
Berinert (inhibitor C1-esterazy)	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2023 z dnia 27.03.2023 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Berinert 2000 (ludzki inhibitor C1-esterazy), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m., 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 4 ml + 1 system do transferu 20/20 z filtrem + 1 zestaw do podawania, kod GTIN: 05909991363017,</i> • <i>Berinert 3000 (ludzki inhibitor C1-esterazy), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m., 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. 6 ml + 1 system do transferu 20/20 z filtrem + zestaw do podawania, kod GTIN: 05909991363048,</i> <p>we wskazaniu: <i>leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1), w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości proponuje pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka tak, aby koszt wnioskowanej technologii był podobny do obecnie refundowanego lanadelumabu.</i></p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p><i>Ludzki inhibitor C1-esterazy jest produktem leczniczym o potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie w HAE, ale droższą niż lanadelumab refundowany we wnioskowanym wskazaniu. Prewencja napadów HAE u kobiet w ciąży i karmiących piersią, która powinna być prowadzona za pomocą wnioskowanej technologii zgodnie z rejestracją produktu leczniczego, jest niezaspokojoną potrzebą zdrowotną.</i></p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 23/2023</p>	<p>Do dnia zakończenia prac nad raportem w BIP Agencji nie opublikowano treści rekomendacji.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 24/2023 z dnia 6.03.2023 r.¹⁰</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku <i>Berinert 2000</i> we wskazaniu: <i>zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczyńioruchowego (HAE) u ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy.</i></p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p><i>Berinert jest ludzkim inhibitorem C1-esterazy (z ludzkiego osocza) o potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie w HAE u ciężarnych pacjentek. Aktualny program leczenia zapobiegawczego HAE obejmuje stosowanie lanadelumabu, który nie może być stosowany w przypadku ciąży. Podsumowując, z związku z niezaspokojoną potrzebą medyczną w małej grupie chorych oraz potwierdzonej skuteczności Rada rekomenduje wydawanie zgód na finansowanie wnioskowanej technologii w ramach importu docelowego.</i></p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 23/2023¹¹</p>	<p><i>Prezes Agencji rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego <i>Berinert 2000</i> we wskazaniu: zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczyńioruchowego (HAE) u ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy.</i></p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p><i>W wyniku przeprowadzonej analizy odnaleziono 4 publikacje oceniające skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego <i>Berinert (C1-INH)</i> stosowanego u pacjentów z wrodzonym obrzękiem naczyńioruchowym (HAE), uwzględniające wyniki dla populacji ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy: <i>Levy 2020</i> i <i>Craig 2019</i> (wyniki fazy otwartej badania randomizowanego <i>COMPACT (COMPACT-OLE)</i>) oraz <i>Fox 2021</i> i <i>Triggianese 2022</i>. (...) przedstawiona ocena skuteczności i bezpieczeństwa C1-INH obarczona jest ograniczeniami, jako podstawowe można wskazać, że dotyczy niewielkiej liczby kobiet w ciąży, a badania nie były dedykowane dla tej populacji (przedstawiono jedynie wyniki uzyskane u kobiet z HEA, które zaszły w ciążę w trakcie stosowania C1-INH). (...) Odnaleziono sześć wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do HAE: <i>PTD/PTA 2020</i>, <i>PTA 2018</i>, <i>ESID/ERN RITA 2020</i>, <i>WAO/EAACI 2021</i>, <i>AWMF 2019</i> oraz <i>Konsensus Ekspertów Greve 2022</i>. Wszystkie ww. dokumenty zalecają osoczopochodny inhibitor C1-esterazy (C1-INH) jako lek pierwszego rzutu w ogólnej populacji pacjentów z HAE, a <i>WAO/EAACI 2021</i> dodatkowo wskazuje go także jako terapię w długoterminowej profilaktyce HAE u kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią. Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne, a także wyniki przeprowadzonych analiz Prezes Agencji mając na uwadze niezaspokojoną potrzebę zdrowotną związaną z brakiem aktywnego leczenia we wnioskowanej populacji rekomenduje jak we wstępie.</i></p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 24/2014 z dnia 27.01.2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku <i>Berinert (inhibitor C1-esterazy)</i> we wskazaniach: [REDAKTOWANE]</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Mechanizm działania produktu leczniczego <i>Berinert [REDAKTOWANE]</i> polega na substytucji brakującej aktywności inhibitora C1-esterazy. Dostępne dowody naukowe, opinie ekspertów klinicznych oraz rekomendacje międzynarodowe potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku we wnioskowanych wskazaniach. [REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE] Lek dotychczas był stosowany w ramach importu docelowego, ale biorąc pod uwagę efektywność leku w przerywaniu i zapobieganiu stanom zagrożenia życia oraz niewielką liczbę pacjentów [REDAKTOWANE], wydaje się zasadnym finansowanie produktu w ramach wykazu leków refundowanych.</p>

Nr i data wydania	Opinie RK/RP
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 18/2014 z dnia 27.01.2014 r.¹³	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Berinert, inhibitor C1-esterazy, ludzki, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji, 500 j.m./ml, we wskazaniach:</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku we wnioskowanych wskazaniach. Berinert wykazuje podobny profil skuteczności oraz porównywalny lub niższy koszt w stosunku do innych leków stosowanych we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym [REDACTED]. Także opinia eksperta klinicznego oraz rekomendacje międzynarodowe zalecają stosowanie substytucji inhibitora C1-esterazy w leczeniu oraz profilaktyce krótkoterminowej ostrych ataków związanych z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p>Prezes Agencji przychyliła się do sugestii Rady Przejrzystości dotyczącej konieczności zaproponowania przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka z uwagi na wysoki koszt leku.</p>

¹⁰ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/010/SRP/U_10_52_6032023_s_24_Berinert_2000_import_docelowy.pdf

¹¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/010/REK/2023_03_20_BP_Rekomendacja_nr_26_2023_Berinert2000_BIP_REO_PTR.pdf

¹² [REDACTED]

¹³ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/338/REK/RP_18_2014_Berinert.pdf

5. Opinie ekspertów klinicznych

Otrzymano jedno stanowisko eksperckie dotyczące zmian w programie lekowym B.122 od Profesor Kariny Jahnz-Różyk.

Tabela 9 Stanowisko eksperta ws. zmian w programie lekowym B.122

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii
Czy proponowane zmiany są uzasadnione klinicznie?	<p>Proponowane zmiany są jak najbardziej uzasadnione klinicznie. Aktualnie dostępny lanadelumab w profilaktyce leczenia pacjentów z nawracającym obrzękiem naczynioruchowym wykazuje dużą skuteczność terapeutyczną i wysoki profil bezpieczeństwa. Dołączenie do programu drugiego leku - osoczopochodnego inhibitora C1-esterazy (pdC1-inh) jest postępowaniem w terapii zapobiegawczej HAE, zgodnym z aktualną wiedzą medyczną. Ponadto możliwość leczenia pd C1-inh ma dodatkową wartość, związaną z bezpiecznym prowadzeniem pacjentek w ciąży i karmiących.</p> <p>W przypadku stosowania inhibitorów C1- esterazy wskazane jest wyszczepienie pacjentów przeciwko zapaleniu wątroby typu A i B i C oraz monitorowanie zakażenia HCV (lek osoczopochodny)</p> <p>Zmiany zaproponowane przez Panią Profesor zostały przedstawione poniżej w tabeli nr 10.</p>
Czy proponowane zmiany wpłyną na wielkość populacji w programie lekowym – jeśli tak, to w jaki sposób?	<p>Przedmiotowa choroba należy do chorób ultraradkich, stąd znana populacja chorych w Polsce jest niewielka (ok.500 chorych). Lanadelumab i ludzki inhibitor C1-esterazy [REDACTED]. Dodatkowa grupa leczonych to pacjentki w ciąży i karmiące (ok. 5 rocznie).</p>
Czy proponowane zmiany wpłyną na koszty ponoszone przez NFZ – jeśli tak, to w jaki sposób?	<p>Koszty zależą od ustalonej ceny i wdrożonych mechanizmów podziału ryzyka. Osoczopochodny inhibitor c1-esterazy stosuje się dwa razy w tygodniu podskórnym, a lanadelumab dwa razy w miesiącu również podskórnym.</p>
<p>[REDACTED]</p> <p>a) Jest uzasadniona klinicznie?</p> <p>b) Jest zalecana przez wytyczne kliniczne?</p> <p>c) Jest poparta dowodami naukowymi?</p> <p>d) [REDACTED]</p>	<p>a) [REDACTED]</p> <p>b) Maurer 2022¹⁴, Czarnobilska 2021¹⁵, Porębski 2018¹⁶, Andarawewa 2021¹⁷, Fox 2017¹⁸, Brooks 2020¹⁹, Moldovan 2019²⁰</p> <p>c) Według najnowszych wytycznych (Maurer i wsp, Allergy, 2022) stosowanie inhibitora C1-esterazy u kobiet w ciąży i karmiących jest uzasadnione klinicznie i bezpieczne (100% zgodności w opinii ekspertów, kategoria dowodów -D)</p> <p>d) Ok. 1-2 pacjentów i potencjalnie kobiety w ciąży i karmiące</p>

¹⁴ Maurer M et al., The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. Allergy. 2022 Jul;77(7):1961-1990. doi: 10.1111/all.15214. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35006617.

¹⁵ Czarnobilska E. et al., Nowoczesne terapie w alergologii i pulmonologii. Seria WGLS Alergologia. Wydawnictwo PZWL, Warszawa 2021: 79 -100.

¹⁶ Porębski G, Gocki J, Juchacz A et al.: Postępowanie we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym z niedoboru inhibitora C1– stanowisko Sekcji HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Część I: klasyfikacja, patofizjologia, objawy kliniczne i rozpoznanie. Część II: leczenie i zapobieganie napadom, monitorowanie choroby i postępowanie w sytuacjach szczególnych. Alergologia Polska – Polish J Allerg 2018; 5, 2: 98-120; Porębski G., Gocki J., Juchacz A. et al.: Postępowanie we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym z niedoboru inhibitora C1– stanowisko Sekcji HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego.– Polish J Allerg 2018; 5, 2: 109-120.

¹⁷ Andarawewa S, Aygoren-Pursun E. Subcutaneous C1-Inh bitor Concentrate for prophylaxis during pregnancy and lactation in a patient with C1-INH-HAE. Clin Case Rep. 2021;9(3):1273-1275.

¹⁸ Fox J, Vegh AB, Martinez-Saguer I, et al. Safety of a C1-inh bitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema. Allergy Asthma Proc. 2017;38(3):216-221.

¹⁹ Brooks JP, Radojicic C, Riedl MA, Newcomer SD, Banerji A, Hsu FI. Experience with intravenous plasma-derived C1-inhibitor in pregnant women with hereditary angioedema: a systematic literature review. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(6):1875-1880.

²⁰ Moldovan D, Bernstein JA, Hakl R, et al. Safety of recombinant human C1 esterase inhibitor for hereditary angioedema attacks during pregnancy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(8):2938-2940.

<p>Ekspert</p>	<p>Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>Inne uwagi</p>	<p><i>W związku z otrzymywanymi dodatkowymi pytaniami ze strony AOTMIT proszę o przyjęcie następujących informacji, dotyczących propozycji zmian w przedmiotowym programie lekowym.</i></p> <p><i>Według najnowszych wytycznych (Maurer M i wsp) stosowanie prewencji obrzęku naczynioruchowego (HAE) nie zależy od lokalizacji, ale od ciężkości napadów, konieczności użycia leku doraźnego, możliwości wykonywania pracy, jakości życia.</i></p> <p><i>Należy dążyć do całkowitej kontroli choroby – brak napadów HAE (dowód naukowy D, silna rekomendacja) przez wczesne stosowanie profilaktyki HAE.</i></p> <p><i>- W prewencji rekomendowane są leki;</i></p> <p><i>1. Lanadelumab (silna rekomendacja, jakość dowodu naukowego – A)</i></p> <p><i>2. Berinnert (rekomendacja, jakość dowodu naukowego -A)</i></p> <p><i>- U kobiet w ciąży i karmiących</i></p> <p><i>1. Berinnert (silna rekomendacja, jakość dowodu naukowego – D)</i></p> <p><i>Epidemiologia HAE, a tym samym próba „przypisania” pacjenta do wybranego leku jest zagadnieniem złożonym i tak naprawdę nieprzewidywalnym. Jak w wielu chorobach rzadkich, dopiero po wdrożeniu i obserwacji pacjentów w programie lekowym analiza epidemiologiczna może być pogłębiona. Obecnie efekty stosowania lanadelumabu w programie lekowym B122 są bardzo dobre (pacjenci w zasadzie bez objawów).</i></p> <p><i>(...) Należy podkreślić rolę Zespołu Koordynacyjnego, dedykowanego również monitorowaniu terapii HAE. (...)</i></p>

Zmiany w programie lekowym B.122, zgłoszone przez Profesor Karinę Jahnz-Różyk, Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii, obejmowały informacje dotyczące świadczeniobiorcy. Ekspertka nie zgłosiła zmian do zapisu Programu Lekowego B.122 w zakresie: schematu dawkowania leków w programie oraz badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu.

Należy zauważyć, iż uwagi zgłoszone przez ekspertkę obejmują szerszy zakres niż oceniany w ramach niniejszego raportu.

Szczegóły zmian przedstawiono w tabeli poniżej.

²¹ Maurer M et al., The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. Allergy. 2022 Jul;77(7):1961-1990. doi: 10.1111/all.15214. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35006617.

²² Czarnobilska E., Drzewiecka-Kotwica U.: Wrodzony obrzęk naczynioruchowy – objawy, diagnostyka, nowe spojrzenie na terapię. [W:] Jahnz-Różyk K, Kucharczyk A (red. nauk.): Nowoczesne terapie w alergologii i pulmonologii. Seria WGLS Alergologia. Wydawnictwo PZWL, Warszawa 2021: 79 -100.

²³ Porębski G, Gocki J, Juchacz A et al.: Postępowanie we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym z niedoboru inhibitora C1– stanowisko Sekcji HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Część I: klasyfikacja, patofizjologia, objawy kliniczne i rozpoznanie. Część II: leczenie i zapobieganie napadom, monitorowanie choroby i postępowanie w sytuacjach szczególnych. Alergologia Polska – Polish J Allerg 2018; 5, 2: 98-120; Porębski G., Gocki J., Juchacz A. et al.: Postępowanie we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym z niedoboru inh bitora C1– stanowisko Sekcji HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego.– Polish J Allerg 2018; 5, 2: 109-120.

Tabela 10 Zmiany w programie lekowym B.122 zaproponowane przez Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii

Aktualny zapis w PL B.122	Propozycja zmian - Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii
Zakres świadczeniobiorcy	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Aktualny zapis w PL B.122	Propozycja zmian - Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii
Zakres świadczeniobiory	
[redacted]	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Aktualny zapis w PL B.122	Propozycja zmian - Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii
Zakres świadczeniobiorcy	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

24 [redacted]

Aktualny zapis w PL B.122	Propozycja zmian - Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii
Zakres świadczeniobiorcy	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano także stanowiska trzech ekspertów klinicznych pozyskane przy ocenie wniosku refundacyjnego leków Berinert 2000 i Berinert 3000 (ludzki inhibitor C1-esterazy) we wskazaniu: „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczyńoruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1)”, AWA OT.4231.69.2022 – zlecenie 130/2022 w BIP AOTMiT (znak pism zlecających: PLR.4500.421.2022.22.KKL i PLR.4500.420.2022.22.KKL z dnia 29.11.2022 r.). Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 11. Stanowiska ekspertów pozyskane przy ocenie wniosku refundacyjnego leków Berinert 2000 i Berinert 3000 (ludzki inhibitor C1-esterazy) pochodzące z AWA OT.4231.69.2022

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. dr n. med. Mieczysław Walczak Przewodniczący zespołu koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. dr n. med. Mieczysław Walczak Przewodniczący zespołu koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<p>Proszę określić szacunkowy czas leczenia w programie (średnia i zakres):</p> <p>a) lanadelumabem</p> <p>b) ludzkim inhibitorem C1-esterazy</p>	<p><i>HAE jest chorobą przewlekłą, nie rokującą wyleczenia, o podłożu genetycznym, z tego powodu brak aktualnie możliwości leczenia przyczynowego choroby a profilaktyka napadów powinna obejmować Pacjenta z HAE przez całe życie. Brak aktualnie doniesień i obserwacji na temat odległych efektów leczenia profilaktycznego lanadelumabem i ludzkim inhibitorem C1-esterazy.</i></p>	<p>a) <i>nie jest określony w programie</i></p> <p>b) <i>nie jest określony, u ciężarnych w okresie ciąży i karmienia do 6 miesięcy</i></p>	<p>a) <i>Brak możliwości odpowiedzi na tak sformułowane pytanie.</i></p> <p>b) <i>Brak możliwości odpowiedzi na tak sformułowane pytanie.</i></p>

6. Rekomendacje i wytyczne

6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia polskich, europejskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA), <https://pta.med.pl/>
- European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), <https://www.eaaci.org/>
- World Allergy Organization (WAO), <https://www.worldallergy.org/>
- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGiP), <https://www.ptgin.pl/>
- European Society of Gynecology (ESG), <https://www.esgynecology.org/>
- European Board & College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG), <https://www.ebcog.org/>
- International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), <https://www.figo.org/>
- World Association of Trainees in Obstetrics & Gynecology (WATOG), <http://watog.org>
- World Health Organization (WHO), <https://www.who.int/>

Przeprowadzono również wyszukiwanie niesystematyczne przy wykorzystaniu wyszukiwarki internetowej.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 20.02.2023 r., ograniczając je do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat, w związku z tym, że produkty lecznicze Berinert 2000 i Berinert 3000 zostały zarejestrowane przez URPL w 2018 r.

Odnaleziono sześć wytycznych praktyki klinicznej: polskie zalecenia PTD/PTA 2020 oraz PTA 2018, ogólnoeuropejskie ESID/ERN RITA 2020, ogólnoswiatowe WAO/EAACI 2021 oraz Konsensus Ekspertów Greve 2022 (przywołujący zalecenia WAO/EAACI 2021), a także niemieckie wytyczne AWMF 2019.

Osoczo pochodny ludzki inhibitor C1-esterazy (C1-INH) wskazywany jest jako lek pierwszego rzutu w długoterminowej profilaktyce wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) przez wszystkie odnalezione wytyczne (WAO/EAACI 2021, Konsensus Ekspertów Greve 2022, ESID/ERN RITA 2020, PTD/PTA 2020, PTA 2018, AWMF 2019). Lek ten zalecany jest zarówno w populacji ogólnej pacjentów z HAE, jak i w populacji kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią.

Wytyczne WAO/EAACI 2021 oraz ESID/ERN RITA 2020 jako leki pierwszego rzutu wskazują także lanadelumab i berotralstat (lek aktualnie niedostępny w Polsce)²⁵, jednakże nie rekomendują ich stosowania u kobiet w ciąży, ze względu na to, że jest to wskazanie pozarejestacyjne i brak jest opublikowanych dowodów dotyczących stosowania leków w tej populacji. Jako terapię drugiego rzutu większość odnalezionych wytycznych wskazuje androgeny, z tym, że są one bezwzględnie przeciwwskazane w czasie ciąży.

Według wytycznych WAO/EAACI 2021 w przypadku lanadelumabu i do pewnego stopnia w przypadku C1-INH dostosowanie dawki i/lub przerwy w leczeniu po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi może zmniejszyć obciążenie związane z leczeniem. Zmiany dawkowania lub odstępu między podaniami leku powinny opierać się na danych uzyskanych w trakcie monitorowania skuteczności leczenia u pacjentów.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

²⁵ Berotralstat jest substancją czynną występującą pod nazwą handlową Orladeyo, została zarejestrowana przez EMA (30.04.2021 r.) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orladeyo> oraz FDA (3.12.2020 r.) <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshot-orladeyo>, w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (ang. hereditary angioedema, HAE) u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat.

Tabela 12. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTD/PTA 2020 (Polska)</p>	<p><u>Obrzęk naczyńioruchowy. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) i Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA)</u> Wrodzony obrzęk naczyńioruchowy z niedoboru C1-INH (HAE-C1-INH) Leczenie przewlekłe zapobiegające ostrym atakom obrzęku u chorych z HAE-C1-INH polega na długotrwałym, stałym podawaniu leków w celu zmniejszenia liczby i ciężkości ataków. Decyzja o włączeniu tego typu terapii zależy przede wszystkim od częstości występowania, nasilenia i umiejscowienia obrzęków, skuteczności leczenia doraźnego przerywającego obrzęki oraz od sytuacji społeczno-zawodowej chorego. W profilaktyce lekiem pierwszego wyboru jest osoczo pochodny C1-INH podawany podskórnie co 3-4 dni lub lanadelumab podawany podskórnie co 2 tygodnie. Alternatywą dla tej terapii długoterminowej jest stosowanie pochodnych androgenowych (danazol, stanazolol). Są one skuteczne w zapobieganiu ostrym napadom obrzęku u większości chorych z HAE-C1-INH, lecz ich stosowanie ograniczają liczne działania niepożądane. Ponadto leki te nie mogą być podawane dzieciom oraz kobietom w ciąży i w czasie laktacji. (...) Leki antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy) podaje się w przypadku przeciwwskazań lub braku dostępności innych leków. Preparaty te mogą być również stosowane u dzieci. Kwas traneksamowy stosuje się doustnie, najczęściej w dawce 30–50 mg/kg m.c. w 2–3 dawkach podzielonych. Tolerancja leku jest zazwyczaj dobra. Należy unikać stosowania tego preparatu u chorych z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zakrzepicy. Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych – nie podano.</p>
<p>PTA 2018 (Polska) Konflikt interesów: brak</p>	<p><u>Postępowanie we wrodzonym obrzęku naczyńioruchowym z niedoboru inhibitora C1 – stanowisko Sekcji HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego.</u> <u>Część II: leczenie i zapobieganie napadom, monitorowanie choroby i postępowanie w sytuacjach szczególnych</u> Długoterminowe leczenie zapobiegające napadom: Długoterminowe leczenie zapobiegające polega na stałym i regularnym podawaniu leków w celu zmniejszenia liczby i ciężkości napadów obrzęku u chorych z HAE-C1-INH. (...) Lekiem pierwszego wyboru w leczeniu zapobiegawczym jest obecnie osoczo pochodny C1-INH (pdC1-INH). Postępowaniem drugiego wyboru jest zastosowanie androgenów. Leki antyfibrynolityczne zapobiegają obrzękom u niektórych pacjentów, jednak dane potwierdzające ich skuteczność są bardzo ograniczone. (...) Stosowany jako leczenie zapobiegawcze pdC1-INH podawany jest doustnie co 3 lub 4 dni. Lek jest dopuszczony do samodzielnego podawania i zarejestrowany do stosowania na terenie Unii Europejskiej, nie jest jednak refundowany w Polsce. Kobiety w wieku rozrodczym planujące zajść w ciążę oraz kobiety ciężarne są grupą chorych z HAE-C1-INH, które w pierwszej kolejności powinny uzyskać dostęp do tej terapii. Wyniki ostatnich badań wykazały, że również pdC1-INH podawany podskórnie 2 razy w tygodniu jest skuteczny w zapobieganiu napadom HAE. Taka droga podania jest znacznie wygodniejsza od doustnej, a przy tym zapewnia bardziej stabilne stężenie suplementowanego białka w osoczu. Dotychczas podskórny preparat pdC1-INH został dopuszczony do stosowania jedynie w USA. Incydenty zatorowo-zakrzepowe podczas leczenia pdC1-INH są rzadkie i dotyczą zwykle pacjentów, u których występują dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak założone wkłucia centralne. (...) Pochodne androgenowe, stanazolol, oksandrolon, oksymetolon oraz jedyny stosowany obecnie w Polsce danazol są skuteczne w zapobieganiu napadom HAE -C1-INH u większości chorych. Stosowanie tych leków z jednej strony ułatwia doustna droga podania, z drugiej natomiast ograniczają liczne działania niepożądane związane z ich oddziaływaniem androgennym i anabolicznym (...) Pochodne androgenowe nie są stosowane u dzieci oraz w ciąży i podczas laktacji. Antyfibrynolityki (w warunkach polskich – kwas traneksamowy) są podawane, gdy inne leki są przeciwwskazane lub niedostępne, czyli w praktyce najczęściej u dzieci. Zwykle stosowane dawki kwasu traneksamowego wynoszą 30–50 mg/kg m.c. w 2–3 dawkach podzielonych i nie przekraczają 6 g dziennie. Lek podawany doustnie jest dobrze tolerowany przez większość chorych. Działania niepożądane, zwykle miernie nasilone, obejmują dolegliwości ze strony układu pokarmowego (nudności, biegunka), męczliwość i podwyższone ryzyko wystąpienia zakrzepicy. W związku z tym unika się stosowania leku u chorych z czynnikami ryzyka rozwoju zakrzepicy i epizodami zatorowo-zakrzepowymi w wywiadzie. Odrębności w postępowaniu u kobiet HAE-C1-INH – Ciąża: (...) Lekiem z wyboru w ciąży jest pdC1-INH stosowany jako preparat do przerywania napadów oraz profilaktyka krótkoterminowa przed amniopunkcją, biopsją kosmówki, aborcją chirurgiczną. W przypadku braku dostępu do pdC1-INH alternatywę stanowi świeżo mrożone osocze (FFP). Kwas traneksamowy przechodzi przez łożysko, jednak nie wykazuje teratogenności. W praktyce klinicznej, pomimo kategorii B, był on stosowany u kobiet w ciąży z HAE-C1-INH po rozważeniu bilansu korzyści i ryzyka. Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych – nie podano.</p>
<p>WAO/EAACI 2021 (Świat)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania we wrodzonym obrzęku naczyńioruchowym</u> <u>W diagnostyce HAE-1/2 w pod uwagę należy wziąć m.in. występowanie u pacjenta nawracających obrzęków skóry (kończyn, twarzy i narządów płciowych), napadów brzusznych (bolesne skurcze brzucha i/lub obrzęk krtani).</u> Długoterminowa profilaktyka HAE: Jako terapia pierwszego rzutu w długoterminowej profilaktyce HAE zalecany jest: - osoczo pochodny C1-INH (siła rekomendacji: silna, zgodność ekspertów 87%, poziom dowodów naukowych: A) - lanadelumab (siła rekomendacji: silna, zgodność ekspertów 89%, poziom dowodów naukowych: A)</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>- berotralstat (siła rekomendacji: silna, zgodność ekspertów 81%, poziom dowodów naukowych: A)</p> <p>Lanadelumab i berotralstat nie są rekomendowane u kobiet w ciąży, ze względu na to, że jest to wskazanie pozarejestrycyjne i brak jest opublikowanych dowodów dotyczących stosowania w tej populacji.</p> <p>C1-INH powinien być podawany dwa razy w tygodniu ze względu na okres półtrwania. Dawka i częstotliwość podawania może wymagać dostosowania w celu osiągnięcia optymalnej skuteczności. Ostatnie badania wykazały, że osoczopochodny C1-INH podawany podskórnie dwa razy w tygodniu w dawce 60 U/kg m.c. zmniejsza częstość występowania ataków HAE.</p> <p>Lanadelumab zwykle jest podawany w dawce 300 mg co 2 tygodnie, u pacjentów z dobrą kontrolą choroby (np. wolnych od ataków), można rozważyć redukcję dawki do 300 mg co 4 tygodnie.</p> <p>W przypadku lanadelumabu i do pewnego stopnia w przypadku C1-INH dostosowanie dawki i/lub przerwy w leczeniu po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi może zmniejszyć obciążenie związane z leczeniem. Zmiany dawkowania lub odstępu między podaniami leku powinny opierać się na danych uzyskanych w trakcie monitorowania skuteczności leczenia u pacjentów. Niedostateczna kontrola objawów HAE powinna skłonić do optymalizacji leczenia, w tym do rozważenia zmiany leku stosowanego w długoterminowej profilaktyce (LTP) w celu poprawy skuteczności leczenia profilaktycznego.</p> <p>Jako terapia drugiego rzutu w długoterminowej profilaktyce HAE zalecane są:</p> <p>- androgeny (siła rekomendacji: silna, zgodność ekspertów 89%, poziom dowodów naukowych: C); androgeny są bezwzględnie przeciwwskazane u kobiet w ciąży.</p> <p>Leki antyfibrinolityczne, takie jak kwas traneksamowy, nie są rekomendowane w długoterminowej profilaktyce HAE. U kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią preferowany jest:</p> <p>- osoczopochodny C1-INH (siła rekomendacji: silna, zgodność ekspertów 100%, poziom dowodów naukowych: D).</p> <p>Siła rekomendacji: silna („rekomendujemy”) - silne przekonanie o słuszności danego postępowania; słaba („sugerujemy”) - słabe przekonanie o słuszności danego postępowania;</p> <p>Poziom dowodów: A - badanie RCT, podwójnie zaślepienie, wysokiej jakości; B - badanie RCT o niższej jakości (np. niska liczebność próby, pojedyncze zaślepienie); C - badanie porównawcze o ograniczonej wiarygodności (nierandomizowane, mała liczebność próby, niezaslepienie) lub badanie retrospektywne; D - opinia ekspertów</p>
<p>Konsensus Ekspertów Greve 2022 (Świat)</p>	<p><u><i>Konsensus dotyczący postępowania profilaktycznego we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym</i></u></p> <p>W wytycznych przywołano zalecenia międzynarodowe WAO/EAACI 2021.</p>
<p>ESID/ERN RITA 2020 (Europa)</p>	<p><u><i>Wytyczne dotyczące postępowania w rzadkich pierwotnych niedoborach odporności, chorobach autozapalnych i autoimmunologicznych</i></u></p> <p>Zaburzenia układu dopełniacza:</p> <p>W czasie ciąży niedobór układu dopełniacza może zwiększać ryzyko stanu przedrzucawkowego.</p> <p>Spośród poszczególnych zaburzeń terapia zastępcza jest rutynową praktyką kliniczną jedynie we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym.</p> <p>Inhibitory układu dopełniacza:</p> <p>W leczeniu HAE nastąpiła poprawa dzięki rozwojowi terapii zastępczej C1-INH jak również innych strategii terapeutycznych pozwalających przezwyciężyć skutki niedoboru C1-INH. Podskórna forma C1-INH (Haegarda) stosowana jest w rutynowej profilaktyce u młodzieży i pacjentów dorosłych. Lanadelumab (Takhzyro) jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw kalikreinie stosowanym w profilaktyce HAE. Kwas traneksamowy, androgeny, świeżo mrożone osocze, osocze pozyskane z zastosowaniem metody rozpuszczalnik/detergent, należą do terapii stosowanych historycznie w leczeniu HAE. Ze względu na ograniczoną skuteczność i ryzyko zdarzeń niepożądanych terapie te nie są obecnie zalecane, poza sytuacją, gdy są to leki ostatniej szansy stosowane ze względu na brak lepszej terapii. Szczegółowe zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z HAE znajdują się w ostatnich wytycznych WAO/EAACI.</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych – nie podano.</p>
<p>AWMF 2019 (Niemcy)</p>	<p><u><i>Wytyczne dotyczące postępowania we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym z niedoboru inhibitora C1</i></u></p> <p>Długoterminowa profilaktyka HAE</p> <p>C1-INH powinien być stosowany nie tylko w przypadku leczenia ostrych ataków HAE, ale także w długoterminowej profilaktyce.</p> <p>Androgeny są stosowane w profilaktyce HAE od wielu lat i cechują się wysoką skutecznością, natomiast przed podjęciem decyzji o ich zastosowaniu należy wziąć pod uwagę ryzyko zdarzeń niepożądanych i dostęp do alternatywnych metod leczenia zarejestrowanych w HAE. Jednym z przeciwwskazań do stosowania androgenów jest ciąża.</p> <p>Kwas traneksamowy jest wyraźnie mniej skuteczny niż androgeny, natomiast ze względu na mniejszą liczbę zdarzeń niepożądanych jest często używany u dzieci. Jednym z przeciwwskazań do stosowania kwasu traneksamowego jest ciąża.</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych – nie podano.</p>

AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (German Association of Scientific Medical Societies); C1-INH – ludzki inhibitor C1-esterazy; EAACI – European Academy of Allergy and Clinical Immunology; ERN RITA – European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases; ESID – European Society for Immunodeficiencies; FFP – świeżo mrożone osocze; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; PTA – Polskie Towarzystwo Alergologiczne; PTD – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne; WAO – World Allergy Organization

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących finansowania ze środków publicznych lanadelumabu w leczeniu zapobiegawczym chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego o ciężkim przebiegu przeprowadzono 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/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.02.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: lanadelumab, hereditary angioedema.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych w tym 4 dokumenty rekomendacji pozytywne (NICE 2019, CADTH 2019, SMC 2019, AWMSQ 2018) oraz jeden dokument z rekomendacją negatywną (NCPE 2019). Treść i uzupełnienie opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Rekomendacje refundacyjne dla substancji czynnej lanadelumab

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSQ 2018 (Walia)	W rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego (HAE) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych	Rekomendacja pozytywna AWMSQ rekomenduje lanadelumab w oparciu o rekomendacje NICE 2019. ²⁶
NCPE 2019 (Irlandia)	Wskazany w rutynowej profilaktyce nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego (HAE) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych.	Rekomendacja negatywna NCPE nie rekomenduje refundacji lanadelumabu, dopóki nie poprawi się jego opłacalność w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia.
NICE 2019 (Wielka Brytania)	W rutynowej profilaktyce nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych.	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami NICE rekomenduje lanadelumab u pacjentów, którzy kwalifikują się do profilaktycznego leczenia inhibitorem C1-esterazy, to znaczy mają 2 lub więcej klinicznie istotnych ataków tygodniowo w ciągu 8 tygodni pomimo doustnej profilaktyki lub terapia doustna jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana.
CADTH 2019 (Kanada)	Do rutynowego zapobiegania napadom dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego (HAE) u młodzieży i dorosłych.	Rekomendacja pozytywna CADTH rekomenduje refundację lanadelumabu w ramach rutynowej profilaktyki napadów dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego (HAE) pod warunkiem spełnienia następujących warunków: - Pacjent musi mieć co najmniej 12 lat. - Rozpoznanie HAE typu I lub II przez lekarza specjalistę posiadającego doświadczenie w rozpoznawaniu HAE. - Wystąpienie co najmniej trzech napadów HAE w dowolnym czterotygodniowym okresie przed rozpoczęciem leczenia lanadelumabem, które wymagały zastosowania ostrego leczenia w formie iniekcji.

²⁶ <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/lanadelumab-takhzyro/>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2019 (Szkocja)	Rutynowe zapobieganie nawracającym napadom dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych.	<u>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami</u> Rekomendacja dotyczy pacjentów z HAE typu I lub II, którzy byliby brani pod uwagę do długoterminowego leczenia profilaktycznego inhibitorami C1-esterazy. W badaniu III fazy u pacjentów z HAE lanadelumab zmniejszył częstość napadów obrzęku naczynioruchowego w porównaniu z placebo. Rekomendacja ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonego programu NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) zapewniającego wyniki w zakresie opłacalności, na których oparto decyzję.

Ponadto przeprowadzono także wyszukiwanie pod kątem odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Berinert 2000/3000 (ludzki inhibitor C1 esterazy) w leczeniu zapobiegawczym nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) – będącego komparatorem dla terapii lanadelumabem.

Wyszukiwanie przeprowadzono na stronach agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia, na których wcześniej szukano rekomendacji dotyczących lanadelumabu.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.02.2023 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Berinert, Haegarda. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania wnioskowanego produktu leczniczego w ocenianym wskazaniu.

7. Alternatywne technologie medyczne

Tabela 14. Zestawienie komparatorów

Komparator	Uzasadnienie
Leczenie doraźne *	<p>Zgodnie z najbardziej aktualnymi wytycznymi klinicznymi osoczopochodny ludzki inhibitor C1-esterazy (C1-INH) wskazywany jest jako lek pierwszego rzutu w długoterminowej profilaktyce wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) przez wszystkie odnalezione wytyczne (WAO/EAACI 2021, Konsensus Ekspertów Greve 2022, ESID/ERN RITA 2020, PTD/PTA 2020, PTA 2018, AWMF 2019). Wytyczne WAO/EAACI 2021 oraz ESID/ERN RITA 2020 jako lek pierwszego rzutu wskazują także lanadelumab (LANA). Należy jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z zapisami programu B.122 i ChPL Takzyro, lanadelumab nie może być stosowany u kobiet w ciąży, zatem u ciężarnych pacjentek z niedoborem inhibitora C1-esterazy brak jest alternatywnej aktywnej technologii medycznej stosowanej w długoterminowej profilaktyce nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE), brak jest opublikowanych dowodów dotyczących stosowania leku w tej populacji.</p> <p>Zgodnie ze stanowiskami ekspertów klinicznych pozyskanymi przy ocenie wniosku refundacyjnego leków Berinert 2000 i Berinert 3000 (ludzki inhibitor C1-esterazy, C1-INH) we wskazaniu: „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1)” – zlecenie 130/2022 w BIP AOTMiT, w profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego poza C1-INH, jedyną rekomendowaną i skuteczną technologią alternatywną jest lanadelumab (Takhzyro), stosowany w ramach programu lekowego B.122. Eksperti zaznaczyli także, że zgodnie z zapisami programu i ChPL Takzyro, lanadelumab nie może być stosowany u kobiet w ciąży.</p> <p>[REDACTED]</p>

* w przypadku kobiet, które stosowały lanadelumab (Takhzyro) w ramach programu lekowego B.122, [REDACTED]

8. Wskazanie dowodów naukowych

8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat [REDAKTOR] lanadelumabu i ludzkiego inhibitora C1-esterazy przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 20-21.02.2022 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12.3.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 15. Kryteria włączenia badań do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	[REDAKTOR]	-
Interwencja	- ludzki inhibitor C1-esterazy - lanadelumab	-
Komparator	Nie określano	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe związane z przebiegiem choroby	Punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki, farmakodynamiki
Typ badań	Przeglądy systematyczne, meta-analizy, rekomendacje, badania RCT, badania nRCT, badania obserwacyjne	Opisy przypadków
Inne	Przeglądy opublikowane w języku angielskim lub polskim	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski.

8.1.1. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku wykonanego przeglądu odnaleziono:

a) [REDAKTOR]

- 3 publikacje dotyczące analizy w podgrupach wyników badania randomizowanego HELP oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania LANA w porównaniu do PLC w zapobieganiu napadom HAE: doniesienia konferencyjne Johnston 2018 i Yang 2019 oraz publikację pełnotekstową w formie listu do redakcji Johnston 2021. W badaniu HELP część pacjentów przyjmowała wcześniej C1-INH w ramach długoterminowej profilaktyki HAE (szczegóły Tabela 17).

- retrospektywne badanie obserwacyjne Buttgerit 2021 obejmujące pacjentów stosujących LANA w profilaktyce długoterminowej HAE (N=34), część pacjentów przyjmowała wcześniej C1-INH w ramach długoterminowej profilaktyki HAE (szczegóły Tabela 18).

b) [REDAKTOR]

- retrospektywne badanie obserwacyjne Buttgerit 2021 obejmujące pacjentów stosujących LANA w profilaktyce długoterminowej HAE (N=34), w którym dwoje pacjentów zmieniło terapię z LANA na C1-INH.

Tabela 16. Charakterystyka badania HELP

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>HELP (NCT02586805) <u>Źródło finansowania:</u> Dyax Corp</p>	<p>Wieloośrodkowe, prospektywne badanie III fazy z randomizacją, z grupami równoległymi (ang. parallel-arm trial), podwójnie zaślepiane 41 ośrodki: USA, Europa, Kanada, Jordania <u>Hipoteza:</u> superiority <u>Okres leczenia:</u> 26 tygodni <u>Porównywane interwencje:</u> LANA 150 mg/4wk vs PLC LANA 300 mg/2wk vs PLC LANA 300 mg/4wk vs PLC</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u> <u>Okres run-in:</u> - Udokumentowane rozpoznanie HAE (typ I lub II), tj. spełnienie wszystkich kryteriów: 1) udokumentowane wywiadem objawy odpowiadające obrazowi klinicznemu HAE (napady podskórnych lub śluzówkowych obrzęków bez świądu, bez towarzyszącej pokrzywki); 2) 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; 3) spełnienie przynajmniej jednego z wymienionych: wiek w momencie wystąpienia pierwszego napadu HAE ≤ 30 lat, wywiad rodzinny odpowiadający występowaniu HAE typu I lub II, stężenie C1q w granicach normy; - ≥ 12 lat w momencie kwalifikacji; - Pacjenci w wieku rozrodczym, aktywni seksualnie musieli stosować antykoncepcję w czasie trwania badania. <u>Okres leczenia:</u> - Potwierdzenie ≥ 1 napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego potwierdzonego przez badacza w ciągu 4 tygodni okresu wprowadzającego <u>Kryteria wyłączenia (okres run-in):</u> - Towarzysząca diagnoza innego typu obrzęku naczynioruchowego, takiego jak nabyty obrzęk naczynioruchowy, dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z prawidłowym stężeniem inhibitora C1 (typ III), idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy lub nawracający obrzęk naczynioruchowy z pokrzywką; - Którakolwiek z nieprawidłowości w badaniu czynności wątroby: aminotransferaza alaninowa > 3 × GGN lub aminotransferaza asparaginianowa > 3 × GGN, bilirubina całkowita > 2 × GGN (chyba, że podwyższona bilirubina jest rezultatem zespołu Gilberta); - Schorzenia pacjenta, które w opinii badaczy lub sponsora badania wskazywałyby na narażenie bezpieczeństwa chorego lub wpływ na compliance, co wyklucza pomyślny udział w badaniu lub powodowałyby trudności w interpretowaniu wyników; - Otrzymywanie inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę lub leków zawierających estrogeny wchłanianych ogólnoustrojowo (np. doustne środki antykoncepcyjne lub hormonalna terapia zastępcza) w ciągu 4 tygodni przed screeningiem; - Otrzymywanie androgenów (np. stanozolol, danazol, oxandrolon, metylotestosteron lub testosteron) w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem okresu wprowadzającego; - Otrzymywanie rutynowego leczenia zapobiegawczego (inhibitor C1, atenuowane androgeny, antyfibrynolityki) w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem okresu wprowadzającego; - Otrzymywanie profilaktyki krótkoterminowej w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem okresu wstępnego (definicja: podanie inhibitora C1, atenuowanych androgenów, antyfibrynolityków w celu uniknięcia obrzęku w czasie zabiegów); - Uczestnictwo we wcześniejszych badaniach dotyczących lanadelumabu; - Otrzymywanie leku ocenianego w badaniach klinicznych lub stosowanie technologii ocenianych w ramach badań klinicznych w ciągu 4 tygodni przed screeningiem; - Ciąża lub karmienie piersią. <u>Liczba pacjentów:</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> - liczba napadów HAE <u>Drugorzędowe:</u> - stosowanie leczenia ratunkowego - liczba napadów o umiarkowanym/ ciężkim nasileniu - liczba napadów HAE w dniach 14-182</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Pacjenci ≥ 12 lat z nawracającymi napadami HAE typu I lub II N= 125 (88 K, 37 M) - n= 28 LANA 150 mg/4wk - n= 27 LANA 300 mg/2wk - n= 29 LANA 300 mg/4wk - n= 41 PLC Utrata pacjentów z badania: <u>LANA 300 mg/2wk:</u> n=2 (decyzja pacjenta) <u>LANA 300 mg/4wk:</u> n=3 (decyzja pacjenta n=1, AEs n=1, utrata z obserwacji n=1) <u>PLC 300 mg/2wk:</u> n=6 (decyzja pacjenta n=3, AEs n=2, decyzja lekarza n=1)	

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane, C1-INH – ludzki inhibitor C1-esterazy, GGN – górna granica normy, HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy (ang. hereditary angioedema), LANA – lanadelumab, N – liczba pacjentów, PLC – placebo

* faza run-in (wprowadzająca) obejmuje pacjentów w wieku ≥ 12 lat, z diagnozą HAE typu I lub II związaną z niedoborem C1-INH, u których występowały ≥ 4 napady HAE przez okres 2 miesięcy podczas 3 miesięcy poprzedzających screening, kolejny etap obejmował pacjentów z ≥ 2 napadami HAE w okresie kolejnych 4 tygodni lub ≥ 1 napadem w pierwszych 2 tygodniach okresu run-in

Tabela 17. Charakterystyka kliniczna pacjentów w badaniu HELP – wcześniejsze terapie

Parametr		LANA 300 mg/2wk	LANA 300 mg/4wk	PLC	Łącznie
Liczba pacjentów		27	29	41	97
Liczba napadów HAE w ostatnich 12 miesiącach, mediana (IQR)		20 (8-36)	24 (12-50)	30 (17-59)	-
Profilaktyka napadów HAE w ostatnich 3 miesiącach, n (%)	Ogółem	14 (52)	20 (69)	24 (59)	58 (60)
	Osoczo pochodny C1-INH*	11 (41)	18 (62)	22 (54)	51 (53)
	Profilaktyka doustna**	-	1 (3)	1 (2)	2 (2)
	terapia skojarzona [^]	3 (11)	1 (3)	1 (2)	5 (5)

* Uwzględniono również chorych stosujących wyłącznie osoczo pochodny C1-INH; ** Androgeny i leczenie antyfibrynolityczne;

[^] Stosowanie inhibitorów C1 dopełniacza i terapii doustnej jako rutynowego leczenia zapobiegawczego.

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; C1-INH – inhibitor C1-esterazy; IQR rozstęp ćwiartkowy; n-liczba pacjentów ze zdarzeniem, N - liczba pacjentów; PLC – placebo; SD – odchylenie standardowe.

Tabela 18. Charakterystyka kliniczna pacjentów w badaniu obserwacyjnym Buttgerit 2021 – wcześniejsze terapie

Parametr		LANA 300 mg/2wk
Liczba pacjentów		34
Profilaktyka napadów HAE poprzedzająca leczenie LANA, n *	Osoczo pochodny C1-INH – i.v.	10
	Osoczo pochodny C1-INH – s.c.	11
	Profilaktyka doustna (kwas traneksamowy)	1
	Leczenie doraźne (ikatynib)	6
	Lanadelumab **	6

* w trakcie leczenia poprzedzającego terapię LANA w ramach badania Buttgerit 2021, pacjenci wykazywali niedostateczną kontrolę choroby, zmniejszoną jakość życia wynikającą z objawów choroby, zbyt duże obciążenie leczeniem (nie dotyczy pacjentów, którzy w ramach badania Buttgerit 2021 kontynuowali terapię LANA rozpoczętą w badaniu OLE-RO);

** pacjenci przejęci z badania otwartego Hereditary Angioedema Long-term Prophylaxis study (OLE-RO), kontynuujący stosowanie LANA w badaniu Buttgerit 2021

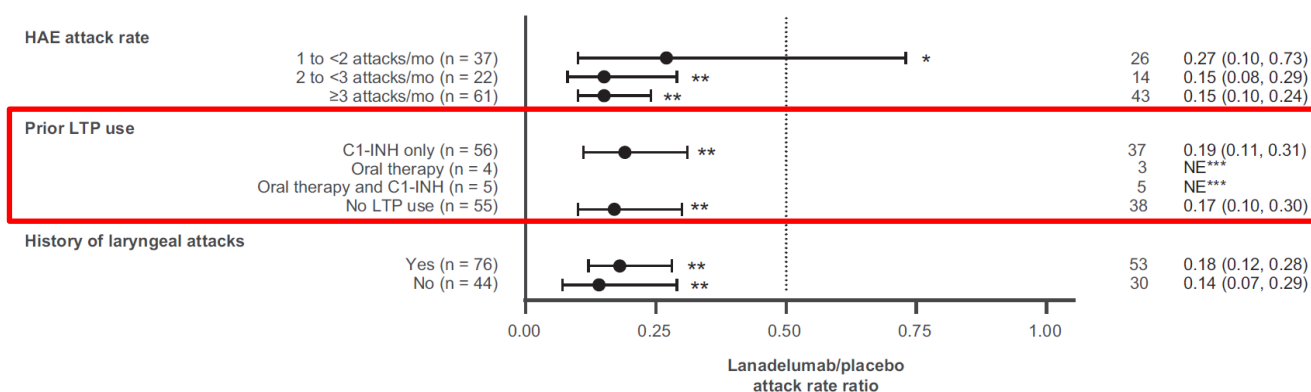
C1-INH – inhibitor C1-esterazy; i.v. – podanie dożylnie; LANA – lanadelumab, s.c – podanie podskórne

8.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

8.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego

Badanie HELP – analiza w podgrupach

[redacted]



Rysunek 1. Wybrane wyniki analizy w podgrupach badania HELP - zmniejszenie częstości napadów HAE u pacjentów przyjmujących lanadelumab (150 mg 4wk, 300 mg 4wk lub 300 mg 2wk) porównaniu z placebo, RR (95%CI)

* p < 0,05; ** p < 0,001; *** brak możliwości oszacowania RR

2wk – co dwa tygodnie; 4wk – co cztery tygodnie; C1-INH – ludzi inhibitor C1-esterazy; HAE - wrodzony obrzęk naczynioruchowy; LTP – długoterminowa profilaktyka HAE; mo - miesiąc

W badaniu HELP zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie częstości napadów HAE u pacjentów przyjmujących lanadelumab (150 mg q4w, 300 mg q4w lub 300 mg q2w) w porównaniu z placebo zarówno w grupie przyjmującej wcześniej C1-INH w ramach profilaktyki długoterminowej (N=37), jak i w grupie pacjentów, którzy wcześniej nie stosowali LTP (N=38). Średnie wartości RR (95%CI) wyniosły odpowiednio: 0,19 (0,11, 0,31) i 0,17 (0,10, 0,30). W publikacji brak jest informacji, jaki był powód zmiany terapii C1-INH na terapię LANA.

Zdaniem autorów publikacji zastosowanie lanadelumabu jest skuteczne w zmniejszaniu częstości ataków HAE niezależnie od tego, czy pacjenci wcześniej przyjmowali C1-INH w ramach profilaktyki długoterminowej, a wcześniejsze leczenie nie wpływało na bezpieczeństwo i tolerancję lanadelumabu (w publikacji nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących bezpieczeństwa).

Buttgereit 2021

[redacted]

Stosowanie leczenia profilaktycznego lanadelumabem istotnie statystycznie poprawiło kontrolę objawów choroby u pacjentów z HAE. Średnia punktacja AECT (*Angioedema control test*) u pacjentów przyjmujących LANA wyniosła 14,8, z czego u 22 z 34 pacjentów osiągnięta całkowitą kontrolę choroby (AECT=16). Spośród 25 pacjentów, dla których dostępny był wyjściowy wynik AECT, po zmianie leczenia na LANA zaobserwowano istotny statystycznie wzrost punktacji średnio z 7,5 na 14,9 (p<0,001). Poprawa w punktacji AECT u pacjentów przyjmujących LANA występowała niezależnie od tego, czy wcześniej stosowano u nich inne leczenie profilaktyczne (zmiana z 7,5 na 14,7) czy leczenie doraźne (zmiana z 7,4 na 15). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między tymi grupami. W publikacji nie wyodrębniono wyników dla pacjentów, którzy przed rozpoczęciem stosowania LANA stosowali C1-INH.

Zdaniem autorów publikacji zmiana leczenia profilaktycznego HAE na lanadelumab pozwoliło na kontrolę objawów choroby niezależnie od rodzaju wcześniej stosowanej profilaktyki czy też leczenia doraźnego.

[redacted]

Spośród pacjentów stosujących LANA w długoterminowej profilaktyce HAE, trzech pacjentów przerwało leczenie, z czego dwóch pacjentów po leczeniu LANA przeszło na terapię C1-INH.

U jednego z tych pacjentów (nastolatka z zaburzeniami psychicznymi i somatyzacją) powodem przerwania terapii LANA (podawanej dwa razy w miesiącu) było występowanie 1-2 ciężkich napadów HAE miesięcznie. Po zmianie terapii na podskórny C1-INH podawany 2 razy w tygodniu, pacjent w dalszym ciągu zgłaszał co najmniej 1 atak w miesiącu.

U drugiej pacjentki leczenie profilaktyczne przy zastosowaniu LANA zostało zmienione na dożylny C1-INH ze względu na planowaną ciążę. W publikacji nie podano informacji dotyczących wpływu zmiany leczenia na zapobieganie napadom HAE.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem odnalezionych dowodów naukowych jest niewielka liczba pacjentów, a także niska jakość badań, szczególnie w przypadku [REDACTED].

W przypadku analizy w podgrupach wyników badania HELP należy zwrócić uwagę na brak informacji o przyczynie [REDACTED]

8.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

ChPL Berinert 2000/3000

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$): zapalenie nosogardzieli oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/10$): nadwrażliwość, świąd, wysypka i pokrzywka, zawroty głowy.

ChPL Takhzyro

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$): reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/10$): nadwrażliwość, zawroty głowy, wysypka grudkowo-plamista, ból mięśni, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

9. Wpływ na budżet płatnika

9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Wg danych NFZ od marca 2022 roku do 9 lutego 2023 roku w ramach programu lekowego B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1)” leczonych było łącznie 16 pacjentów (unikalne numery PESEL). Aktualnie w ramach tego programu lekowego refundowana jest terapia lanadelumabem (produkt leczniczy Takhzyro). Łączna wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych dla tego PL w ww. okresie wyniosła [REDACTED].

9.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

Wpływ zaproponowanych zmian na liczebność populacji oraz ponoszone koszty NFZ zostały określone w oparciu o dane uwzględnione w przygotowanej w AOTMiT analizie weryfikacyjnej dotyczącej wniosku refundacyjnego dla leku Berinert 2000/3000, który RP oceniała 27 marca 2023 roku. Odnoszące się do niniejszego raportu dane wejściowe, które uwzględniono w AWA Berinert, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Poszczególne parametry kosztowe uwzględnione na podstawie AWA Berinert

Parametr	Produkt	CHB za opakowanie leku dla NFZ [PLN]
Koszt C1-INH	Berinert 2000 IU	[REDACTED]
	Berinert 3000 IU	[REDACTED]
Koszt lanadelumabu	Takhzyro	[REDACTED]

W niniejszym raporcie uwzględniono dawkowanie leków wg ChPL Berinert 2000/3000 (uwzględniono średnią masę ciała pacjenta wynoszącą [REDACTED] oraz wg ChPL Takhzyro. [REDACTED]

Uwzględniono ponadto [REDACTED]

Pozostałe parametry kosztowe uwzględnione w AWA Berinert, które wykorzystano do obliczeń w niniejszym raporcie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Parametry kosztowe uwzględnione na podstawie AWA Berinert

Parametr	Koszt [PLN]
Obsługa programu lekowego	[REDACTED]
Koszt leczenia doraźnego ataków HAE	Dla ramiona: C1-INH SC: 2 862,58 zł LANA 300 mg: 4 797,05 zł
Koszty opieki medycznej – atak	208,15

W szacunkowych obliczeniach przyjęto następujące założenia:

- analiza wpływu ocenianych zmian na budżet obejmuje okres 3 lat;
- uwzględniono jedynie różniące koszty inkrementalne, które poniesie płatnik publiczny w związku z proponowanymi zmianami w PL B.122;
- w obliczeniach uwzględniono ceny leków [REDACTED]

W tabeli poniżej przedstawiono główne zmiany wpływające na wzrost populacji oraz kosztów ponoszonych w ramach PL B.122 razem z oszacowaniami kosztowymi.

Tabela 21. Proponowane zmiany w PL B.122 oraz ich wpływ na koszty płatnika publicznego

Proponowana zmiana w PL B.122	Założenia populacyjne	Wpływ na wydatki NFZ	Komentarz
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Proponowana zmiana w PL B.122	Założenia populacyjne	Wpływ na wydatki NFZ	Komentarz
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Głównymi zmianami w zaproponowanym projekcie programu lekowego wpływającymi na wydatki płatnika publicznego są:

1. Umożliwienie [REDACTED]. Wpływ tej zmiany na budżet NFZ jest trudny do oszacowania ze względu na brak danych odnośnie do liczby pacjentów, [REDACTED]. W raporcie przedstawiono koszty rocznego leczenia 1 pacjenta [REDACTED].
2. Uwzględnienie w kryteriach włączenia do proponowanego PL [REDACTED]. Również w przypadku tej zmiany analitycy nie dysponowali szacunkowym wpływem na liczebność populacji, zatem przedstawiono jedynie roczny koszt [REDACTED].

Natomiast umożliwienie leczenia terapią osoczopochodnym inhibitorem C1-esterazy było już przedmiotem oceny AOTMiT w ramach wniosku refundacyjnego dla leku Berinert 2000/3000. Szacunkowy [REDACTED].

Wśród głównych ograniczeń analizy należy wskazać:

- Niepewność w zakresie wpływu proponowanych zmian na liczebność populacji leczonej w ramach ocenianego programu lekowego.
- Brak danych dotyczących średniej masy ciała pacjentów leczonych w ramach PL B.122. Należy wziąć pod uwagę, że dawkowanie produktu Berinert 2000/3000 zależy od masy ciała chorego i ma duży wpływ na koszty terapii C1-INH.
- Niepewność odnośnie do ostatecznej ceny lanadelumabu. [REDACTED]

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 29 listopada 2022 r., znak PLR.4500.88.2.2022.KK (EZD) (data wpływu do AOTMiT 30.11.2022 r.), na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie materiałów analitycznych oraz na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555), w związku z art. 40 ust. 3 ustawy o refundacji oraz art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii Rady Przejrzystości oceniającej zasadność wprowadzenia zmian w programie lekowym:

- „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1)”

oraz ocenę możliwości [REDAKTOR]

[REDAKTOR] w ramach programu lekowego B.122.

Problem zdrowotny

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (ang. hereditary angioedema – HAE) związany z niedoborem C1-inhibitora (C1-INH) stanowi ~2% wszystkich przypadków AE i występuje z częstością 1/50 000–150 000. Rejestr europejski obejmuje obecnie ~2000 chorych; w Polsce zarejestrowano >340 chorych, ale uważa się, że choroba występuje częściej. Ta postać AE jest dziedziczona jako cecha autosomalna dominująca (...)

- HAE-1 (hereditary angioedema type 1) – typu 1 związany z osoczowym niedoborem C1-INH (80-85% chorych)
- HAE-2 (hereditary angioedema type 2) – typu 2 związany ze zmniejszoną aktywnością C1-INH i prawidłowym lub zwiększonym stężeniem C1-INH (15% chorych).

HAE związany z niedoborem C1-INH stanowi ~2% wszystkich przypadków AEi występuje z częstością 1/50 000–150 000. Rejestr europejski obejmuje obecnie ~2000 chorych; w Polsce zarejestrowano >340 chorych, 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 wywołany innymi mutacjami występuje bardzo rzadko.

Średnia długość życia pacjentów z HAE jest ograniczona z powodu nadal występujących zgonów z uduszenia, co wynikać może z opieszałości w podaniu leku przez pacjenta, jak również w wyniku niedoinformowania personelu medycznego o tej chorobie. Wczesne rozpoznanie i szybkie zastosowanie skutecznej terapii zapewnia bezpieczeństwo i znacznie poprawia jakość życia.

Stanem zagrożenia życia związanym z HAE jest obrzęk krtani, zwłaszcza podczas pierwszego epizodu w przebiegu choroby (śmiertelność 15–33%)

Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa

W wyniku wykonanego przeglądu odnaleziono:

a) [REDAKTOR]

- 3 publikacje dotyczące analizy w podgrupach wyników badania randomizowanego HELP oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania LANA w porównaniu do PLC w zapobieganiu napadom HAE: doniesienia konferencyjne Johnston 2018 i Yang 2019 oraz publikację w formie listu do redakcji Johnston 2021. W badaniu HELP część pacjentów przyjmowała wcześniej C1-INH w ramach długoterminowej profilaktyki HAE (szczegóły Tabela 17).

- retrospektywne badanie obserwacyjne Buttgerit 2021 obejmujące pacjentów stosujących LANA w profilaktyce długoterminowej HAE (N=34), część pacjentów przyjmowała wcześniej C1-INH w ramach długoterminowej profilaktyki HAE (szczegóły Tabela 18).

b) [REDAKTOR]

- retrospektywne badanie obserwacyjne Buttgerit 2021 obejmujące pacjentów stosujących LANA w profilaktyce długoterminowej HAE (N=34), w którym dwoje pacjentów zmieniło terapię z LANA na C1-INH.

W badaniu HELP zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie częstości napadów HAE u pacjentów przyjmujących lanadelumab (150 mg q4w, 300 mg q4w lub 300 mg q2w) porównaniu z placebo zarówno w grupie przyjmującej wcześniej C1-INH w ramach profilaktyki długoterminowej (N=37), jak i w grupie pacjentów, którzy wcześniej nie stosowali LTP (N=38). Średnie wartości RR (95%CI) wyniosły odpowiednio: 0,19 (0,11, 0,31) i 0,17 (0,10, 0,30). W publikacji brak jest informacji, jaki był powód zmiany terapii C1-INH na terapię LANA.

Zdaniem autorów publikacji zastosowanie lanadelumabu jest skuteczne w zmniejszaniu częstości ataków HAE niezależnie od tego, czy pacjenci wcześniej przyjmowali C1-INH w ramach profilaktyki długoterminowej, a wcześniejsze leczenie nie wpływało na bezpieczeństwo i tolerancję lanadelumabu (w publikacji nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących bezpieczeństwa).

Buttgereit 2021

[REDAKTOR]

Stosowanie leczenia profilaktycznego lanadelumabem istotnie statystycznie poprawiło kontrolę objawów choroby u pacjentów z HAE. Średnia punktacja AECT (*Angioedema control test*) u pacjentów przyjmujących LANA wyniosła 14,8, z czego u 22 z 34 pacjentów osiągnięto całkowitą kontrolę choroby (AECT=16). Spośród 25 pacjentów, dla których dostępny był wyjściowy wynik AECT, po zmianie leczenia na LANA zaobserwowano istotny statystycznie wzrost punktacji średnio z 7,5 na 14,9 ($p<0,001$). Poprawa w punktacji AECT u pacjentów przyjmujących LANA występowała niezależnie od tego, czy wcześniej stosowano u nich inne leczenie profilaktyczne (zmiana z 7,5 na 14,7) czy leczenie doraźne (zmiana z 7,4 na 15). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między tymi grupami. W publikacji nie wyodrębniono wyników dla pacjentów, którzy przed rozpoczęciem stosowania LANA stosowali C1-INH.

Zdaniem autorów publikacji zmiana leczenia profilaktycznego HAE na lanadelumab pozwoliło na kontrolę objawów choroby niezależnie od rodzaju wcześniej stosowanej profilaktyki czy też leczenia doraźnego.

[REDAKTOR]

Spośród pacjentów stosujących LANA w długoterminowej profilaktyce HAE, trzech pacjentów przerwało leczenie, z czego dwóch pacjentów po leczeniu LANA przeszło na terapię C1-INH.

U jednego z tych pacjentów (nastolatka z zaburzeniami psychicznymi i somatyzacją) powodem przerwania terapii LANA (podawanej dwa razy w miesiącu) było występowanie 1-2 ciężkich napadów HAE miesięcznie. Po zmianie terapii na podskórny C1-INH podawany 2 razy w tygodniu, pacjent w dalszym ciągu zgłaszał co najmniej 1 atak w miesiącu.

U drugiej pacjentki leczenie profilaktyczne przy zastosowaniu LANA zostało zmienione na dożylny C1-INH ze względu na planowaną ciążę. W publikacji nie podano informacji dotyczących wpływu zmiany leczenia na zapobieganie napadom HAE.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem odnalezionych dowodów naukowych jest niewielka liczba pacjentów, a także niska jakość badań, szczególnie w przypadku zmiany terapii z LANA na C1-INH.

W przypadku analizy w podgrupach wyników badania HELP należy zwrócić uwagę na brak informacji o przyczynie

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Głównymi zmianami wpływającymi na wydatki budżetowe NFZ są:

[REDAKTOR]

- [REDAKTOR] Również w przypadku tej zmiany analitycy nie dysponowali szacunkowym wpływem na liczebność populacji, zatem przedstawiono jedynie [REDAKTOR]).

Zmiana umożliwiająca leczenie terapią osoczopochodnego inhibitora C1-esterazy była już przedmiotem oceny AOTMiT w ramach wniosku refundacyjnego dla leku Berinert 2000/3000, a szacunkowy [REDAKTOWANE]

Pozostałe zmiany zarówno w zakresie kryteriów włączenia, wyłączenia, oceny leczenia i monitorowania mają wg analityków Agencji znikomy wpływ na budżet NFZ.

Głównymi ograniczeniami analizy jest niepewność odnośnie wpływu proponowanych zmian na liczebność populacji leczonej w ramach ocenianego programu lekowego, brak danych dotyczących średniej masy ciała leczonych pacjentów (ma ona duży wpływ na koszty terapii C1-INH) oraz niepewność odnośnie [REDAKTOWANE]

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Odnaleziono sześć wytycznych praktyki klinicznej: polskie zalecenia PTD/PTA 2020 oraz PTA 2018, ogólnoeuropejskie ESID/ERN RITA 2020, ogólnoswiatowe WAO/EAACI 2021 oraz Konsensus Ekspertów Greve 2022 (przywołujący zalecenia WAO/EAACI 2021), a także niemieckie wytyczne AWMF 2019.

Osoczopochodny ludzki inhibitor C1-esterazy (C1-INH) wskazywany jest jako lek pierwszego rzutu w długoterminowej profilaktyce wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) przez wszystkie odnalezione wytyczne (WAO/EAACI 2021, Konsensus Ekspertów Greve 2022, ESID/ERN RITA 2020, PTD/PTA 2020, PTA 2018, AWMF 2019). Lek ten zalecany jest zarówno w populacji ogólnej pacjentów z HAE, jak i w populacji kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią.

Wytyczne WAO/EAACI 2021 oraz ESID/ERN RITA 2020 jako leki pierwszego rzutu wskazują także lanadelumab i berotralstat (lek aktualnie niedostępny w Polsce)²⁷, jednakże nie rekomendują ich stosowania u kobiet w ciąży, ze względu na to, że jest to wskazanie pozarejestryjne i brak jest opublikowanych dowodów dotyczących stosowania leków w tej populacji. Jako terapię drugiego rzutu większość odnalezionych wytycznych wskazuje androgeny, z tym, że są one bezwzględnie przeciwwskazane w czasie ciąży.

Według wytycznych WAO/EAACI 2021 w przypadku lanadelumabu i do pewnego stopnia w przypadku C1-INH dostosowanie dawki i/lub przerwy w leczeniu po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi może zmniejszyć obciążenie związane z leczeniem. Zmiany dawkowania lub odstępu między podaniami leku powinny opierać się na danych uzyskanych w trakcie monitorowania skuteczności leczenia u pacjentów. [REDAKTOWANE]

Odnaleziono ponadto 5 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania lanadelumabu w profilaktyce HAE, w tym 4 dokumenty z rekomendacjami pozytywnymi (NICE 2019, CADTH 2019, SMC 2019, AWMSQ 2018) oraz jeden dokument z rekomendacją negatywną (NCPE 2019). Nie odnaleziono natomiast żadnych rekomendacji dotyczących stosowania leku Berinert 2000/3000 (ludzki inhibitor C1 esterazy) w ocenianym wskazaniu.

[REDAKTOWANE] W wytycznych NICE 2019 oraz SMC 2019 wskazano, że kryteria stosowania lanadelumabu są takie same jak kryteria stosowania C1-INH.

Opinie ekspertów

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano stanowiska trzech ekspertów klinicznych pozyskane przy ocenie wniosku refundacyjnego leków Berinert 2000 i Berinert 3000 (ludzki inhibitor C1-esterazy) we wskazaniu: „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1)”, AWA OT.4231.69.2022 – zlecenie 130/2022 w BIP AOTMiT. [REDAKTOWANE]

²⁷ Berotralstat jest substancją czynną występującą pod nazwą handlową Orladeyo, została zarejestrowana przez EMA (30.04.2021 r.) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orladeyo> oraz FDA (3.12.2020 r.) <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshot-orladeyo>, w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (ang. hereditary angioedema, HAE) u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat.

[REDACTED]

Ponadto otrzymano jedno stanowisko eksperckie dotyczące zmian w programie lekowym B.122 od Profesor Kariny Jahnz-Różyk – Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii. Profesor podkreśliła, że: *aktualnie dostępny lanadelumab w profilaktyce leczenia pacjentów z nawracającym obrzękiem naczynioruchowym wykazuje dużą skuteczność terapeutyczną i wysoki profil bezpieczeństwa. Dołączenie do programu drugiego leku - osoczopochodnego inhibitora C1-esterazy (pdC1-inh) jest postępowaniem w terapii zapobiegawczej HAE, zgodnym z aktualną wiedzą medyczną.* Ekspertka zaznaczyła, że stosowanie C1-INH stanowi również możliwość bezpiecznego prowadzenia pacjentek w ciąży i karmiących. Zmiany w programie lekowym B.122, zgłoszone przez Panią Profesor obejmowały informacje dotyczące świadczeniobiorcy: [REDACTED] zmiany zapisu z „ludzki inhibitor C1-esterazy” na „osoczopochodny inhibitor C1-esterazy”, zmiany zapisu z „zagrożających życiu ataków” na „ciężkich ataków”, [REDACTED] modyfikacji zapisu dotyczącego kryteriów kwalifikacji w leczeniu C1-INH oraz zmian w zapisie punktu dotyczącego terapii kobiet w ciąży lub karmiących piersią. Ekspertka nie zgłosiła zmian do zapisu Programu Lekowego B.122 w zakresie: schematu dawkowania leków w programie oraz badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu.

11. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Buttgereit 2021** Buttgereit T et al., Lanadelumab Efficacy, Safety, and Injection Interval Extension in HAE: A Real-Life Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Oct;9(10):3744-3751. doi: 10.1016/j.jaip.2021.04.072. Epub 2021 May 20.
- Johnston 2018 (badanie HELP)** Johnston DT, Anderseon JT, Schranz J, Nurse C, Cicardi M. Efficacy of lanadelumab in patients switching from long-term prophylaxis with C1-inhibitor (C1-INH): results from the phase 3 HELP Study. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(2): AB47(150)
- Johnston 2021 (badanie HELP)** Johnston DT et al., HELP Study Investigators. Effectiveness of lanadelumab for preventing hereditary angioedema attacks: Subgroup analyses from the HELP study. *Clin Exp Allergy.* 2021 Oct;51(10):1391-1395. doi: 10.1111/cea.13974. Epub 2021 Jul 5.
- Yang 2019** Proceedings of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology Annual Scientific Meeting 2018 Allergy Asthma Clin Immunol 2019, 15(Suppl 1):10 <https://doi.org/10.1186/s13223-019-0322-9>

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AWMG 2019** Bork, K., Aygören-Pürsün, E., Bas, M. et al. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo J Int* 28, 16–29 (2019). doi: 10.1007/s40629-018-0088-5.
- CADTH 2019** <https://www.cadth.ca/lanadelumab>
- ESID/ERN RITA 2020** Brodzki N. et al. 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 May;40(4):576-591. doi: 10.1007/s10875-020-00754-1.
- Konsensus Ekspertów Greve 2022** Greve, J., Kinaciyan, T., Maurer, M. et al. Expert consensus on prophylactic treatment of hereditary angioedema. *Allergo J Int* 31, 233–242 (2022). <https://doi.org/10.1007/s40629-022-00223-8>.
- NICE 2019** <https://www.nice.org.uk/guidance/ta606>
- PTA 2018** Porębski G, Gocki J, Juchacz A, et al. Management of hereditary angioedema with C1 inhibitor-deficiency – consensus statement of the HAE Section of the Polish Society of Allergology. Part II: treatment, follow-up and special situations. *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology.* 2018;5(2):109-120. doi:10.5114/pja.2018.76680.
- PTD/PTA 2020** Nowicki RJ, Grubska-Suchanek E, Porębski G, et al. Angioedema. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society (PTD) and Polish Society of Allergology (PTA). *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology.* 2020;7(3):162-170. doi:10.5114/pja.2020.99244.
- SMC 2019** <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lanadelumab-takhzyro-full-smc2206/>
- WAO/EAACI 2021** Maurer M. et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy.* 2022 Jul;77(7):1961-1990. doi: 10.1111/all.15214.

Pozostałe publikacje

- AWA Berinert 2022** Analiza weryfikacyjna nr OT.4331.69.2022. Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Berinert (ludzki inhibitor C1-esterazy) w ramach programu lekowego „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1)”, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/130/AWA/OT.4231.69.2022_AWA_Berinert_BIP_REOPTR.pdf
- ChPL Berinert 2000/3000** Charakterystyka Produktu Leczniczego Berinert 2000 (aktualizacja: 12.2021 r.) <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (dostęp: 15.03.2023 r.)
- ChPL Takhzyro** Charakterystyka Produktu Leczniczego Takhzyro (aktualizacja: 17.10.2022 r.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/takhzyro-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 15.03.2023 r.)

12. Załączniki

12.1. Projekt programu lekowego

Tabela 22 Nowy projekt programu lekowego B.122 LECZENIE ZAPOBIEGAWCZE CHORYCH Z NAWRACAJĄCYMI NAPADAMI DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO O CIĘŻKIM PRZEBIEGU (ICD-10: D 84.1) *

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------

[redacted]		[redacted]
------------	--	------------

<p>[redacted]</p>		<p>[redacted]</p>
-------------------	--	-------------------

[REDACTED]		
------------	--	--

* Zmienione zapisy oznaczono pogrubioną czcionką i podkreśleniem.

12.2. Wykaz refundowanych technologii medycznych

Tabela 23 Produkty lecznicze zawierające lanadelumab, refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r.²⁸

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1228.0, Lanadelumab							
Takhzyro, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg	1 fiol.	05060147027884	65590,56	68870,09	68870,09	bezpłatny	0

²⁸ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-na-1-marca-2023-r>

12.3. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE badań pierwotnych i wtórnych dot. [REDACTED] lanadelumabu i ludzkiego inhibitora C1-esterazy (data wyszukiwania: 20.02.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Angioedemas, Hereditary[MeSH Terms]	1 449
#2	Hereditary angioedema	3 280
#3	HAE	2 962
#4	((Angioedemas, Hereditary[MeSH Terms]) OR (Hereditary angioedema)) OR (HAE)	4 888
#5	prophyla* OR prevent*	3 132 070
#6	((((Angioedemas, Hereditary[MeSH Terms]) OR (Hereditary angioedema)) OR (HAE)) AND (prophyla* OR prevent*))	1 005
#7	C1 esterase inhibitor	2 775
#8	C1 inhibitor	9 098
#9	C1-INH	2 617
#10	pdC1INH	36
#11	CSL830	2
#12	Berinerit	2 789
#13	Haegarda	2 781
#14	(((((C1 esterase inhibitor) OR (C1 inhibitor)) OR (C1-INH)) OR (pdC1INH)) OR (CSL830)) OR (Berinerit) OR (Haegarda)	9 219
#15	subcutaneous*	207 648
#16	((((((C1 esterase inhibitor) OR (C1 inhibitor)) OR (C1-INH)) OR (pdC1INH)) OR (CSL830)) OR (Berinerit) OR (Haegarda)) AND (subcutaneous*)	392
#17	((((Angioedemas, Hereditary[MeSH Terms]) OR (Hereditary angioedema)) OR (HAE)) AND (((((((C1 esterase inhibitor) OR (C1 inhibitor)) OR (C1-INH)) OR (pdC1INH)) OR (CSL830)) OR (Berinerit) OR (Haegarda)) AND (subcutaneous*)))	315
#18	lanadelumab	86
#19	Takhzyro	86
#20	dx-2930	87
#21	((lanadelumab) OR (Takhzyro)) OR (dx-2930)	87
#22	((((lanadelumab) OR (Takhzyro)) OR (dx-2930)) AND (((Angioedemas, Hereditary[MeSH Terms]) OR (Hereditary angioedema)) OR (HAE)))	76
#23	(((((Angioedemas, Hereditary[MeSH Terms]) OR (Hereditary angioedema)) OR (HAE)) AND (((((((C1 esterase inhibitor) OR (C1 inhibitor)) OR (C1-INH)) OR (pdC1INH)) OR (CSL830)) OR (Berinerit) OR (Haegarda)) AND (subcutaneous*))) OR (((lanadelumab) OR (Takhzyro)) OR (dx-2930)) AND (((Angioedemas, Hereditary[MeSH Terms]) OR (Hereditary angioedema)) OR (HAE)))	363

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Embase badań pierwotnych i wtórnych dot. [REDACTED] lanadelumabu i ludzkiego inhibitora C1-esterazy (data wyszukiwania: 21.02.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Angioedemas, Hereditary/	23 882
2	Hereditary angioedema.af.	4 794
3	HAE.af.	24 506
4	1 or 2 or 3	45 283
5	(prophyla* or prevent*).af.	3 849 913
6	4 and 5	7 843

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
7	C1 esterase inhibitor.af.	2 078
8	C1 inhibitor.af.	4 141
9	C1-INH.af.	2 463
10	pdC1INH.af.	30
11	CSL830.af.	8
12	Berinerf.af.	637
13	Haegarda.af.	68
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	6 306
15	"subcutaneous*".af.	484 521
16	14 and 15	969
17	6 and 16	507
18	lanadelumab.af.	354
19	Takhzyro.af.	47
20	dx-2930.af.	43
21	18 or 19 or 20	378
22	6 and 21	248
23	17 or 22	680

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library badań pierwotnych i wtórnych wtórnych dot. [REDACTED] lanadelumabu i ludzkiego inhibitora C1-esterazy (data wyszukiwania: 21.02.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Angioedemas, Hereditary] explode all trees	147
#2	Hereditary angioedema	434
#3	HAE	731
#4	#1 OR #2 OR #3	838
#5	prophyla* OR prevent*	298 538
#6	#4 AND #5	416
#7	C1 esterase inhibitor	172
#8	C1 inhibitor	509
#9	C1 INH	186
#10	pdC1INH	7
#11	CSL830	9
#12	Berinerf	34
#13	Haegarda	12
#14	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	532
#15	subcutaneous*	38 029
#16	#14 AND #15	135
#17	#4 AND #16	112
#18	lanadelumab	56
#19	Takhzyro	5
#20	dx-2930	18
#21	#18 OR #19 OR #20	69
#22	#4 AND #21	61