

Takhzyro[®] (lanadelumab) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, kwiecień 2024

Autorzy

[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]

[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Takeda Pharma

Ul. Prosta 68

00-838 Warszawa

Polska

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Takeda Pharma sp. z o.o.

Opracowanie powstało w oparciu o zaktualizowane dane z dokumentu przygotowanego w 2020 roku przez firmę [REDACTED]. Takhzyro® (lanadelumab) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków, 2020.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy	9
2 Problem zdrowotny	10
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	10
2.2 Etiologia i patogenezę	10
2.3 Rozpoznawanie	13
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	18
2.4.1 Obraz kliniczny	18
2.4.2 Przebieg naturalny i rokowanie	20
2.4.3 Wpływ na jakość życia	20
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	21
2.5.1 Populacja docelowa	24
2.6 Aktualne postępowanie medyczne	25
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	33
2.8 Wybór populacji docelowej	39
3 Interwencja	41
3.1 Charakterystyka interwencji	41
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	42
3.1.2 Zarejestrowane wskazania	42
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	42
3.1.4 Mechanizm działania	43
3.1.5 Przeciwwskazania	43
3.1.6 Przedawkowanie	43
3.1.7 Działania niepożądane	43
3.1.8 Kompetencje personelu	45
3.2 Status refundacyjny w Polsce	45
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla lanadelumabu	45
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla lanadelumabu	46
3.5 Rekomendacje refundacyjne	47
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	47
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	48
4 Technologie opcjonalne	52
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania	52
4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce	55
5 Efekty zdrowotne	57

6	Rodzaj i jakość dowodów	58
7	Podsumowanie	59
	Aneks 1. Program lekowy	61
	Spis rysunków	64
	Spis tabel	65
	Bibliografia	66

Wykaz skrótów i akronimów

AAE	Nabyty obrzęk naczynioruchowy (ang. <i>acquired angioedema</i>)
AAE-ACE-I	Nabyty obrzęk naczynioruchowy indukowany ACE-I (z ang. <i>Acquired Angioedema Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor</i>)
AAE-C1-INH	Nabyty obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1-INH (z ang. <i>Acquired Angioedema C1-inhibitor</i>)
AAE-IH	Obrzęk idiopatyczny zależny od histaminy (z ang. <i>Idiopathic Histaminergic Acquired Angioedema</i>)
AAE-InH	Idiopatyczny obrzęk niezależny od histaminy (z ang. <i>Idiopathic Non-Histaminergic Acquired Angioedema</i>)
ACEi	Inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors</i>)
AE	Obrzęk naczynioruchowy (ang. <i>angioedema</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	Walijska agencja HTA - All Wales Medicines Strategy Group
b.d.	Brak danych
C1-INH	Białko inhibitora esterazy C1 (ang. <i>C1 esterase inhibitor protein</i>)
CADTH	Kandadyjska agencja HTA - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
cHMWK	Rozszczepiony HMWK (ang. <i>cleaved HMWK</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DALY	Wskaźnik określający lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (ang. <i>european public assessment report</i>)
G-BA	Niemiecka agencja HTA - Gemeinsamer Bundesausschuss
GKS	Glikokortykosteroidy
HAE	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (z ang. <i>hereditary angioedema</i>)
HAE-ANG	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z mutacją genu angiopoetyny 1
HAE-C1-INH	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z niedoborem C1-INH
HAE-FXII	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy związany z mutacją czynnika XII
HAE-I	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy ze zmniejszonym stężeniem C1-INH, typ I
HAE-II	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z obniżoną aktywnością C1-INH, typ II
HAE-nC1-INH	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z prawidłowym C1-INH
HAE-PLG	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z mutacją genu plazminogenu
HAE-UNK	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy o nieznanym podłożu
HAS	Francuska agencja HTA - Haute Autorite de Sante
HMWK	Kininogen o dużej masie cząsteczkowej (ang. <i>high-molecular-weight-kininogen</i>)
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)

HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IgG1	Przeciwciało monoklonalne (z ang. <i>Immunoglobulin G1</i>)
IQWiG	Niemiecka agencja HTA - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
n.r.	nie raportowano
NCPE	Irlandzka agencja HTA - National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA - National Institute for health and Care Excellence
NIHR	Brytyjski narodowy instytut badawczy - National Institute for Health Research
NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	odpowiedź obiektywna (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i>)
p	istotność statystyczna
PBS	Australijska agencja HTA - Pharmaceutical Benefits Scheme
pdC1-INH	Osoczipochodny koncentrat C1-INH
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
rhC1-INH	Rekombinowany koncentrat C1-INH (z ang. <i>Recombinant Human C1-Inhibitor</i>)
RSS	Schemat podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SDP	Osocze inaktywowane (z ang. <i>Solvent Detergent-treated Plasma</i>)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Szkocka agencja HTA - Scottish Medicines Consortium
SR	Przegląd systematyczny (ang. <i>systematic review</i>)
UK	Zjednoczone Królestwo, Wielka Brytania
YLL	Utracone lata życia (ang. <i>years of life lost</i>)
ZN	Niderlandzka agencja HTA - Zorginstituut Nederland

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych Takhzyro® (lanadelumab) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w ramach proponowanego programu lekowego. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych lanadelumabu w ramach programu lekowego B.122 o populację wymagającą wdrożenia leczenia profilaktycznego z udokumentowanym, częstym występowaniem ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego - minimum 2 ataki z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

Wśród pacjentów polskich istnieje wciąż niezaspokojona potrzeba w zakresie rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ciężkich napadów choroby, gdyż poza lanadelumabem nie są dostępne inne terapie. Proponowane rozszerzenie kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego pozwolą na zapewnienie dostępu do terapii pacjentom najbardziej potrzebującym, o niezaspokojonych potrzebach klinicznych, tj. osobom z ciężkimi atakami obrzęku naczynioruchowego w przeszłości, w tym zagrażających życiu, wymagających podania leku ratunkowego. Rozszerzenie zastosowania oraz finansowania ze środków publicznych lanadelumabu, zapewni chorym na HAE dostęp do optymalnego leczenia.

Problem zdrowotny

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (z ang. *hereditary angioedema*, HAE) to obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej powstający w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, najczęściej dobrze odgraniczony, niesymetryczny, typowo zlokalizowany w obrębie powiek, czerwieni wargowej, okolic narządów płciowych i dystalnych części kończyn, a także błony śluzowej górnych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego [Nowicki 2018]. Choroba ta zalicza jest do grona chorób rzadkich [Orphanet 2021].

Epidemiologia

W Analizie Weryfikacyjnej wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Berinert® w 2023 roku odnotowano, że według danych NFZ w 2022 roku liczba pacjentów (unikalne numery PESEL), u których sprawozdano wskazanie D84.1 Zaburzenia układu dopełniacza - niedobór inhibitora esterazy C1 (jako główne lub współistniejące) wyniosła 496, w tym 350 (ok. 71%) to pacjenci w wieku ≥ 12 lat [AWA Berinert 2023]. Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono na podstawie dostępnych danych NFZ oraz danych literaturowych. Na podstawie danych z publikacji Piotrowicz-Wójcik 2021 oszacowano, że 85,56% chorych na HAE ma objawy. Według odsetka z Mendivil 2021, 90,07% pacjentów ma minimum 2 ataki w ciągu pół roku. Szacowana liczebność populacji docelowej wg danych epidemiologicznych wynosi 269 chorych, w tym pacjentów z atakami innymi niż ciężkie.

Metody leczenia

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 lanadelumab podawany podskórnie co 2 tygodnie lub osoczopochodny C1-INH podawany podskórnie co 3-4 dni [PTD i PTA 2020, WAO/EAACI 2022, ESID & ERN RITA 2020, ASCIA 2022, EC 2022, I/CHAG 2019, US HAEA 2020]. Dodatkowo zaleca się stosowanie berotralstatu, jako długoterminowej profilaktyki pierwszego rzutu

[WAO/EAACI 2022, EC 2022]. Stosowanie pochodnych androgenowych (danazol, stanazolol) jest możliwe jako opcja terapeutyczna drugiego rzutu jednakże ich stosowanie ograniczają liczne działania niepożądane. Ponadto leki te nie mogą być podawane dzieciom oraz kobietom w ciąży i w czasie laktacji. Dawkę dobiera się indywidualnie u każdego chorego. Nie zaleca się długotrwałego stosowania dawki przekraczającej 200 mg danazolu dziennie [PTD i PTA 2020, WAO/EAACI 2022, ASCIA 2022, I/CHAG 2019]. 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 [PTD i PTA 2020, WAO/EAACI 2022, ASCIA 2022, I/CHAG 2019].

Aktualny status refundacyjny lanadelumabu

Obecnie produkt leczniczy Takhzyro[®] jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)”.

Do programu kwalifikowani są pacjenci, którzy spełniają następujące kryteria:

- rozpoznany dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE) typu I lub typu II;
- wiek od 12 roku życia;
- udokumentowane, częste występowanie ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego - minimum 12 ataków (brzuch, krtań, gardło) z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

Wybór komparatora

Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków HAE polega na stałym i regularnym podawaniu leków w celu zapobiegania napadom HAE zagrażającym życiu pacjentów. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej, zarówno polskimi, jak i zagranicznymi, w ramach postępowania pierwszego wyboru stosowany jest lanadelumab, osoczopochodny C1-INH (pdC1-INH) oraz berotralstat, natomiast jako leki drugiego wyboru zaleca się zastosowanie androgenów, a w dalszej kolejności leczenie antyfibrynolityczne [PTD i PTA 2020; WAO/EAACI 2022; UKDC 2024; I/CHAG 2019]. Berinert[®] w dawce 2000 j.m. oraz 3000 j.m., Cinryze[®] oraz Orladeyo[®] zarejestrowane są do stosowania w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE), jednak nie są one finansowane ze środków publicznych w warunkach polskich w tym wskazaniu [ChPL Berinert*, ChPL Cinryze, ChPL Orladeyo]. Danazol jest finansowany ze środków publicznych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz w leczeniu małopłytkowości autoimmunizacyjnej odpornej na leczenie i zespołu mielodysplastycznego [Obwieszczenie MZ], jednak zakres wskazań rejestracyjnych nie obejmuje dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. W przypadku leku antyfibrynolitycznego, jakim jest kwas traneksamowy, nie jest on finansowany ze środków publicznych w jakimkolwiek wskazaniu [Obwieszczenie MZ]. Jediną technologią refundowaną w Polsce w rutynowym zapobieganiu napadom obrzęku naczynioruchowego jest lanadelumab, który jest przedmiotem tej analizy.

W związku z powyższym, w chwili obecnej brak jest opcjonalnych refundowanych technologii we wnioskowanym wskazaniu. Komparatorem w analizach będzie brak rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów HAE, co w badaniach klinicznych odpowiada placebo.

Schemat PICOS

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study type*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią pacjenci w wieku od 12 roku życia z rozpoznaniem dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (ang. *hereditary angioedema*, HAE) typu I lub typu II, wymagający wdrożenia leczenia profilaktycznego; z udokumentowanym, częstym

występowaniem ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego - minimum 2 ataki z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy;

- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi lanadelumab (Takhzyro®);
- (C) komparatory, do których należy:
 - brak rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków/placebo;
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - z zakresu skuteczności klinicznej:
 - przeżycie całkowite;
 - liczba i ciężkość ataków HAE, w tym ataków wymagających leczenia ratunkowego;
 - odpowiedź na leczenie;
 - odsetek chorych bez ataków HAE;
 - dni bez ataków HAE oraz czas do pierwszego ataku;
 - liczba ataków HAE zagrażających życiu (z ang. *high-morbidity attacks*);
 - jakość życia;
 - z zakresu bezpieczeństwa:
 - zdarzenia niepożądane;
- (S) typ badań, tj.:
 - Opracowania pierwotne:
randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne.
 - Opracowania wtórne:
przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego.
 - Badania efektywności praktycznej:
jakkolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

1 Cel analizy

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych Takhyro® (lanadelumab) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w ramach proponowanego programu lekowego.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study type*) w odniesieniu do zastosowania lenwatynibu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- wyniki zdrowotne (O),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentację analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentację efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentację aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (z ang. *hereditary angioedema, HAE*) to obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej powstający w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, najczęściej dobrze odgraniczony, niesymetryczny, typowo zlokalizowany w obrębie powiek, czerwieni wargowej, okolic narządów płciowych i dystalnych części kończyn, a także błony śluzowej górnych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego [Nowicki 2018]. Choroba ta zalicza jest do grona chorób rzadkich [Orphanet 2021].

2.2 Etiologia i patogenezą

Dziedziczenie

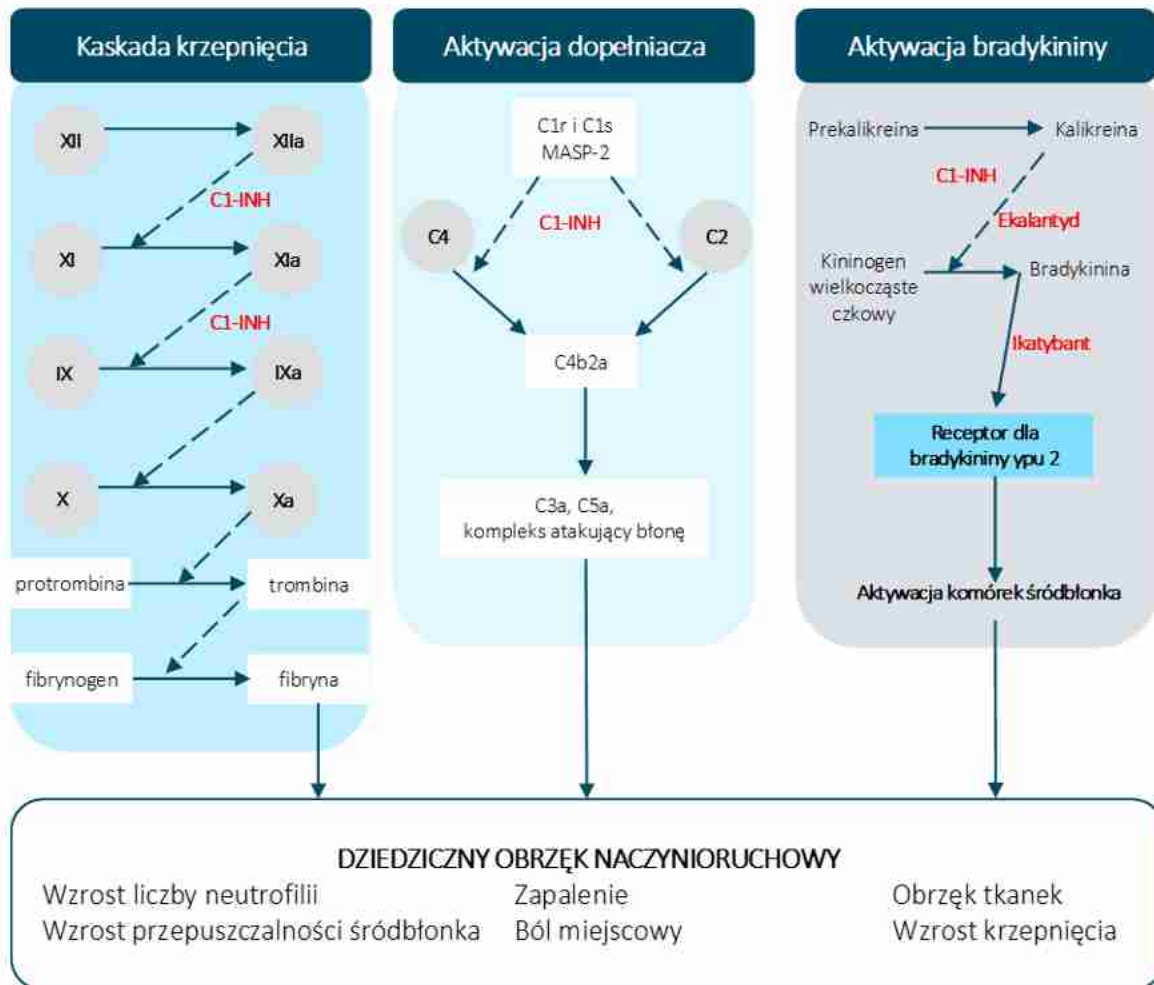
Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest chorobą autosomalną dominującą, u której podłoża leży defekt genu kodującego inhibitor składowej dopełniacza - C1 esterazy (C1-INH) zlokalizowanego na chromosomie 11 [Muszyńska 2008]. W większości przypadków stwierdza się rodzinne występowanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, należy jednak pamiętać, że u 20-25% chorych mutacja występuje *de novo* [Porębski 2018]. Prawie wszyscy chorzy są heterozygotami pod względem omawianej mutacji, jednak w literaturze opisywano przypadki pacjentów homozygotycznych. Najczęściej występuje mutacja pojedynczej pary zasad (80%) [Porębski 2018]. W HAE z prawidłowym stężeniem C1-INH podłożę genetyczne nie jest do końca poznane. W przypadku HAE z mutacją czynnika XII wykazano, że jedna z mutacji związana z tym typem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego odpowiada za utratę miejsca glikozylacji czynnika Hagemana, co doprowadza do ułatwionej aktywacji czynnika. Taki zmutowany czynnik XII jest podatny na działanie plazminy doprowadzając do nadmiernej aktywacji szlaku kalikreina-kininy i generacji bradykininy [Porębski 2018].

Biologiczna rola inhibitora C1

U podłoża HAE leży brak białka C1-INH (z ang. *C1 esterase inhibitor protein*), które stanowi kluczowy punkt we wczesnej aktywacji dopełniacza. Ponadto, białko C1-INH odpowiada za regulację funkcjonowania czynnika XII, kalikreiny, czynnika XI oraz plazminy [Fouche 2014]. Brak inhibitora C1 lub jego nie-prawidłowa funkcja powodują niekontrolowaną aktywację układów dopełniacza, kalikreiny oraz fibrynolizy. Aktywacja tych układów odpowiada za zwiększoną przepuszczalność naczyń, a tym samym za charakterystyczne dla choroby objawy: obrzęki w obrębie skóry, bóle brzucha oraz epizody obrzęku górnych dróg oddechowych, stanowiących stan zagrożenia życia [Muszyńska 2008, Lumry 2013].

Za zwiększoną przepuszczalność naczyń w HAE początkowo odpowiada bradykinina, która doprowadza do utraty łączności pomiędzy komórkami nabłonka naczyń krwionośnych w wyniku fosforylacji kadheryn [Lumry 2013]. Rysunek poniżej przedstawia zaburzenia kaskady krzepnięcia, układu dopełniacza i aktywacji bradykininy w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym wraz z zaznaczeniem miejsca działania stosowanych technologii medycznych w terapii HAE.

Rys. 1. Zaburzenia kaskady krzepnięcia, układu dopełniacza i aktywacji bradykininy w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym.



Źródło: Lumry 2013

Oceniana interwencja, Takhzyro® (lanadelumab), stanowi całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne (IgG1/łańcuch lekki κ). Lanadelumab hamuje czynną aktywność proteolityczną kalikreiny osoczowej. Zwiększona aktywność kalikreiny osoczowej prowadzi do napadów obrzęku naczynioruchowego u pacjentów z HAE poprzez proteolizę kininogenu o dużej masie cząsteczkowej (ang. *high-molecular-weight-kininogen*, HMWK), wskutek czego powstaje rozszczepiony HMWK (ang. *cleaved HMWK*, cHMWK) i bradykinina. Lanadelumab zapewnia stałą kontrolę aktywności kalikreiny osoczowej, a tym samym ogranicza wytwarzanie bradykininy u pacjentów z HAE [ChPL Takhzyro].

Typy obrzęku naczynioruchowego

Wyróżniamy trzy typy HAE:

- typ I - charakteryzuje się zmniejszeniem stężenia C1-inhibitora, wynikającym z mutacji genu zlokalizowanego na chromosomie 11 (dziedziczenie autosomalne dominujące albo nowa mutacja); obrzęk pojawia się po urazie, zabiegu chirurgicznym lub stomatologicznym, w związku z toczącym się zakażeniem, w stresie emocjonalnym, po przyjęciu estrogenów lub leków z grupy ACEi, po nadużyciu alkoholu lub bez uchwytniej przyczyny; 85% wszystkich przypadków;
- typ II - charakteryzuje się zmniejszoną aktywnością C1-inhibitora (stężenie jest prawidłowe) - objawy tak jak w typie I;
- U większości chorych z typem I i II HAE stwierdza się mutację genu SERPING1.
- typ III - związany z mutacją genu dla czynnika krzepnięcia XII zlokalizowanego na chromosomie 5 (dziedziczenie autosomalne dominujące); ponadto, w tym typie HAE stwierdza się obecność mutacji angiopoetyny 1 (HAE-ANG), plazminogenu (HAE-PLG); mechanizm powstawania HAE typu III nie jest do końca poznany; Najczęściej dotyczy kobiet, u których stwierdza się prawidłową aktywność C1-INH oraz występowanie klasycznych ataków obrzęku naczynioruchowego, nieodpowiadającego na leczenie lekami antyhistaminowymi i GKS; ataki nierzadko związane są ze stanami przebiegającymi z podwyższonym stężeniem estrogenów (np. w ciąży lub podczas zastępczej terapii estrogenowej) [Lumry 2013, Porębski 2018, Nowicki 2018].

Ponadto, w praktyce klinicznej obserwuje się również występowanie nabytych obrzęków naczynioruchowych, wśród których mogą pojawić się obrzęki bez znanego czynnika wywołującego:

- AAE-IH - obrzęk idiopatyczny zależny od histaminy (z ang. *idiopathic histaminergic acquired angioedema*),
- AAE-InH - idiopatyczny obrzęk niezależny od histaminy (z ang. *idiopathic non-histaminergic acquired angioedema*).

Wśród nabytych obrzęków naczyniopochoдных wyróżnia się również grupę schorzeń związanych z niedoborem inhibitora C1, występujących bez wywiadu rodzinnego (AAE-C1-INH) oraz grupę obrzęków związanych z leczeniem inhibitorami konwertazy angiotensyny (AAE-ACE-I) [Porębski 2018]. W tabeli poniżej podsumowano klasyfikację obrzęków naczynioruchowych.

Tab. 1. Klasyfikacja obrzęków naczynioruchowych.

Obrzęk naczynioruchowy	Mechanizm	Charakterystyka
Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE, z ang. <i>hereditary angioedema</i>)	z niedoborem C1-INH (HAE-C1-INH)	ze zmniejszonym stężeniem C1-INH, typ I (HAE-I)
		z obniżoną aktywnością C1-INH, typ II (HAE-II)
	z prawidłowym C1-INH (HAE-nC1-INH)	z mutacją genu czynnika XII (HAE-FXII)
		z mutacją genu angiopoetyny 1 (HAE-ANG)
		z mutacją genu plazminogenu (HAE-PLG)
		o nieznanym podłożu (HAE-UNK)

Obrzęk naczynioruchowy	Mechanizm	Charakterystyka
Nabyty obrzęk naczynioruchowy (AAE, z ang. <i>acquired angioedema</i>)	idiopatyczny	zależny od histaminy (AAE-IH)
		niezależny od histaminy (AAE-InH)
	znany mechanizm	z niedoboru C1-INH (AAE-C1-INH)
		indukowany ACE-I (AAE-ACE-I)

Źródło: Porębski 2018

Zgodnie ze wskazaniem zarejestrowanym dla produktu leczniczego Takhzyro® (lanadelumab) w niniejszym opracowaniu szczegółowo omówiono głównie dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wynikający z niedoboru C1-INH (typ I związany ze zmniejszonym stężeniem inhibitora oraz typ II wynikający ze zmniejszonej aktywności) [ChPL Takhzyro].

2.3 Rozpoznawanie

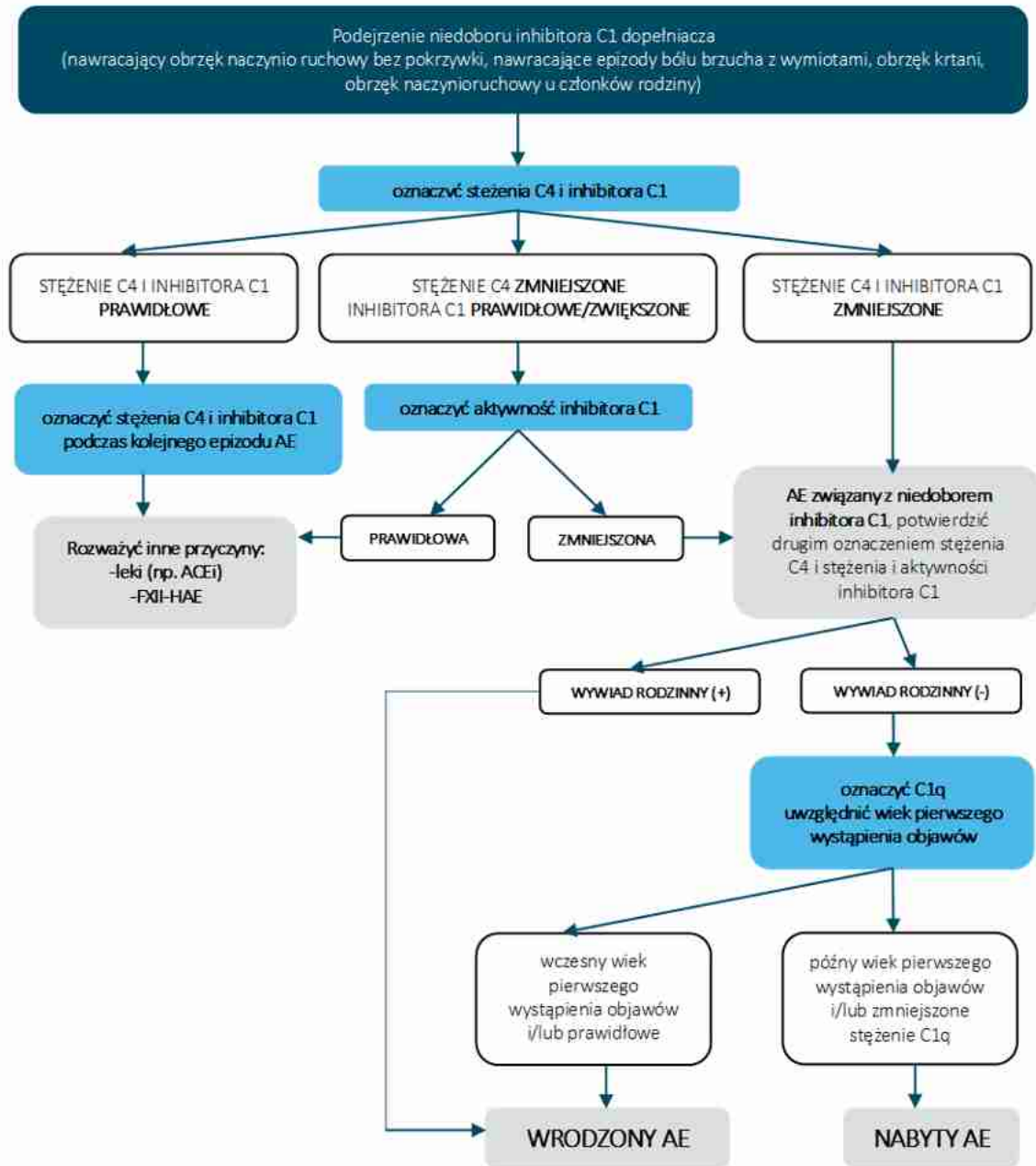
Wczesne postawienie rozpoznania oraz wdrożenie skutecznego leczenia są kluczowymi elementami postępowania, ponieważ ataki HAE nierzadko stanowią zagrożenie dla życia (np. obrzęk krtani). Pomimo zaawansowanych narzędzi diagnostycznych rozpoznanie HAE w dalszym ciągu stanowi wyzwanie dla lekarzy [Bernstein 2018, Lumry 2013].

Kryteria rozpoznania

Rozpoznanie obrzęku naczynioruchowego opiera się na badaniu przedmiotowym i podmiotowym oraz wynikach badań laboratoryjnych. Istotnym elementem pomagającym w różnicowaniu postaci obrzęku jest brak poprawy po zastosowaniu leków przeciwhistaminowych, glikokortykosteroidów (GKS) i adrenaliny u chorych z niedoborem inhibitora C1 dopełniacza [Nowicki 2018].

Na rysunku poniżej podsumowano algorytm postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia niedoboru inhibitora C1 dopełniacza jako przyczyny obrzęku naczynioruchowego.

Rys. 2. Algorytm postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia niedoboru inhibitora C1 dopełniacza jako przyczyny obrzęku naczynioruchowego.



Źródło: Nowicki 2018

Niedoboru C1-INH podejrzewa się u pacjenta, który nie przyjmuje ACEi, a wywiad nie wskazuje na alergiczną lub polekową przyczynę dolegliwości, u którego pojawiają się:

- nawracające epizody obrzęku naczynioruchowego bez pokrzywki i świądu, które utrzymują się od 2 do 5 dni i nie ustępują po zastosowaniu GKS, leków przeciwhistaminowych lub adrenaliny

- nawracające epizody samoograniczającego się bólu brzucha, zazwyczaj utrzymujące się od 1 do 3 dni (zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdzano wcześniej obrzęki skóry)
- obrzęki krtani (nawet pojedynczy epizod) [Porębski 2018].

Kliniczne podejrzenie dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego należy zweryfikować badaniami laboratoryjnymi składowych układu dopełniacza - stężenie składowej C4, stężenie i aktywność inhibitora C1. Oznaczenia poszczególnych składowych powinny być wykonane dwukrotnie. Ponadto, nie zaleca się wykonywania tych badań w trakcie leczenia substytucyjnego ze względu na niską wiarygodność wyników. Kluczowym pomiarem w diagnostyce obrzęku naczyń ruchowego jest aktywność inhibitora C1 dopełniacza, która w HAE typu I i II zazwyczaj nie przekracza 30% [Porębski 2018].

Pomiar stężenia C4 i C1-INH są pierwszymi krokami w algorytmie rozpoznawania HAE [Lumry 2013]. Oznaczanie stężenia C4 jest klinicznie wartościowym testem, ponieważ u większości chorych z HAE stwierdza się obniżone stężenie. Należy jednak zwrócić uwagę, że prawidłowe stężenie C4 nie wyklucza rozpoznania potencjalnego dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego. Ponadto, około 2% chorych będzie miało prawidłowe stężenie C4 w okresach pomiędzy atakami. W tabeli poniżej przedstawiono poziom poszczególnych elementów dopełniacza w zależności od typu obrzęku naczyń ruchowego [Bernstein 2018, Lumry 2013].

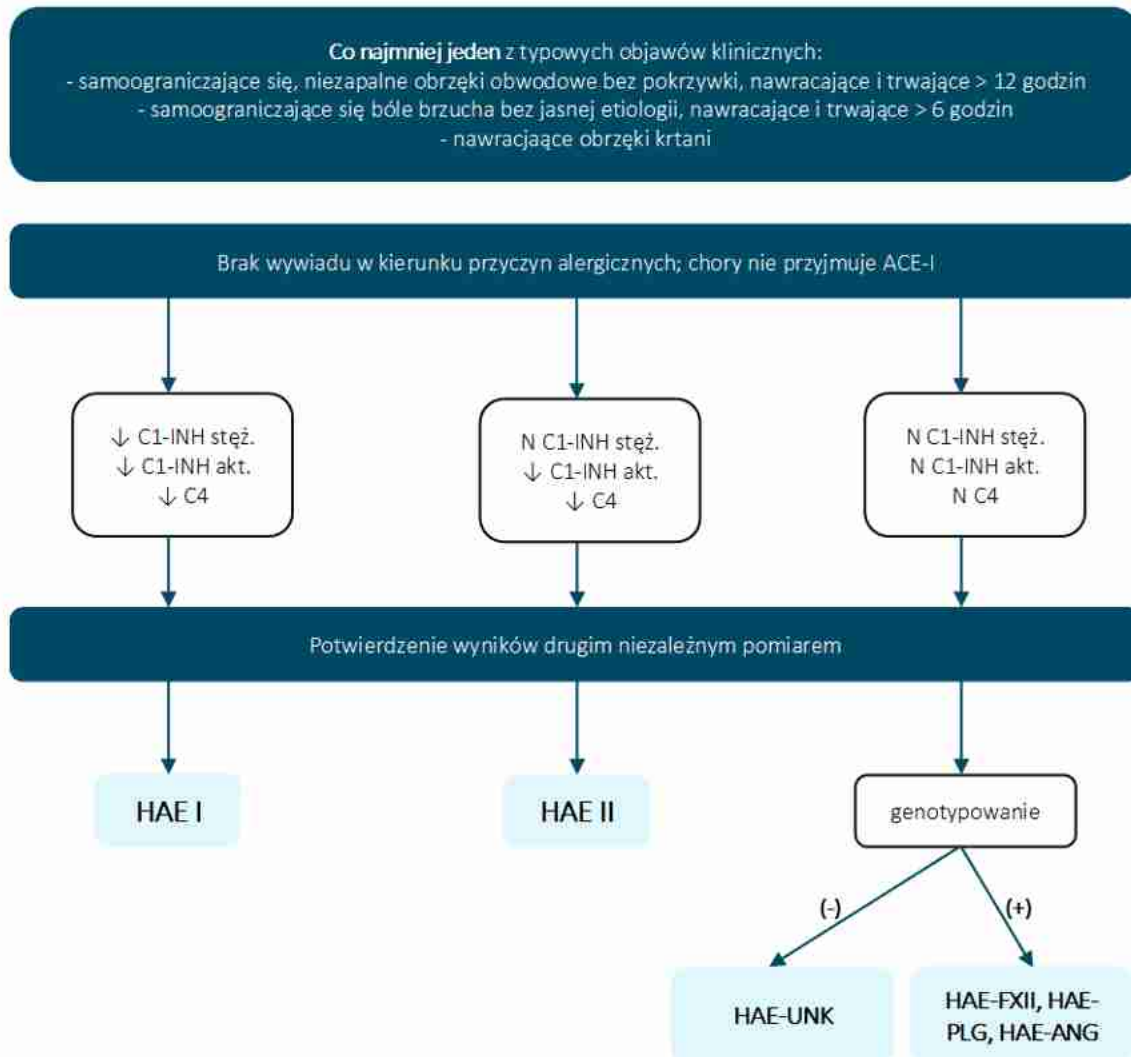
Tab. 2. Stężenie składowych dopełniacza w poszczególnych typach obrzęku naczyń ruchowego.

	Stężenie C4	Stężenie C1NH	Aktywność C1-INH	Stężenie C1q
HAE typ I	↓	↓	↓	N
HAE typ II	↓	N/↑	↓	N
HAE z prawidłowym stężeniem C1-INH	N	N	N	N
Nabyty niedobór C1-INH	↓	↓	↓	↓
Obrzęk naczyń ruchowy wywołany ACEi	N	N	N	N
Obrzęk naczyń ruchowy idiopatyczny	N	N	N	N

Źródło: Bernstein 2018

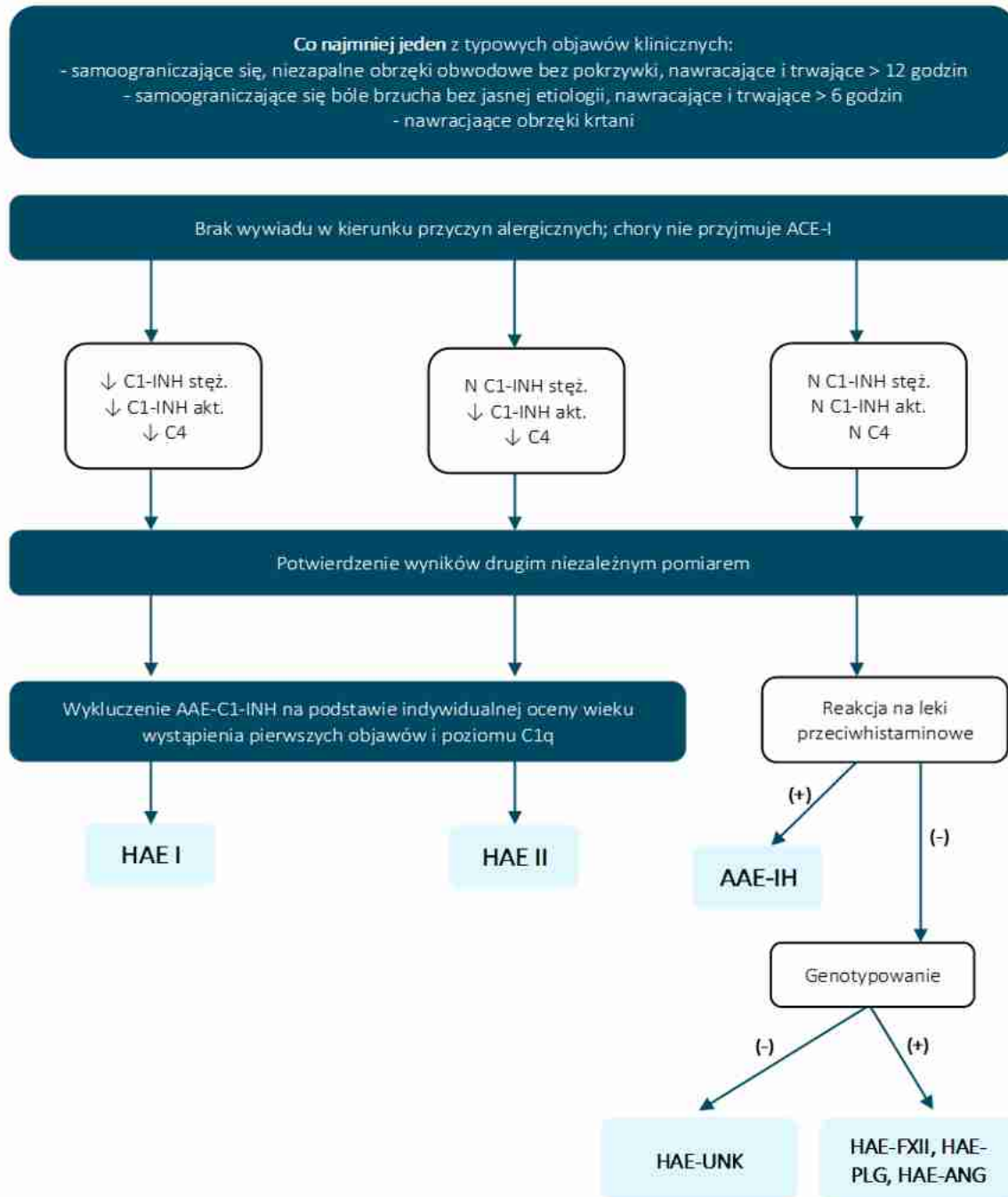
Jest możliwość różnicowania rozpoznania poszczególnych typów dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego z uwzględnieniem wywiadu rodzinnego w procesie diagnostycznym [Porębski 2018]. Rysunek poniżej przedstawia szlak postępowania z chorym z klinicznym podejrzeniem HAE i dodatnim wywiadem rodzinnym.

Rys. 3. Postępowanie z chorym z klinicznym podejrzeniem HAE i dodatnim wywiadem rodzinnym.



Źródło: Porębski 2018

Rys. 4. Postępowanie z chorymi z klinicznym podejrzeniem HAE i ujemnym wywiadem rodzinnym.



Źródło: Porębski 2018

W różnicowaniu należy wziąć pod uwagę różę lub zapalenie tkanki podskórnej twarzy, obrzęk limfatyczny, ostre alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, półpasiec, zespół

Melkerssona i Rosenthala, chorobę Crohna jamy ustnej i warg, zapalenie skórno-mięśniowe, zespół żyły głównej górnej oraz choroby przebiegające z objawami ostrego brzucha [Nowicki 2018].

Pomimo nowoczesnych metod umożliwiających postawienie diagnozy, rozpoznanie HAE w dalszym ciągu stanowi wyzwanie dla lekarzy praktyków. Nierzadko mija ponad 10 lat zanim prawidłowe rozpoznanie zostanie postawione:

- HAE-C1INH - rozpoznanie w ciągu 1 roku u około 25% chorych, rozpoznanie w ciągu \geq 10 lat u około 47%;
- Pierwszy atak HAE - rozpoznanie w ciągu 1 roku u 28,1%, rozpoznanie w ciągu \geq 10 lat u około 28,2% pacjentów;
- HAE typu III - rozpoznanie w ciągu 1 roku u około 19% pacjentów, rozpoznanie w ciągu \geq 10 lat u około 57% chorych [Banerji 2018a].

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

2.4.1 Obraz kliniczny

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

Najczęściej obserwuje się:

- **obwodowy obrzęk skóry** - dotyczący powiek, warg, języka, rąk, stóp, pośladków, moszny. Obrzęk ma zazwyczaj postać pojedynczego, dobrze odgraniczzonego ogniska. Rzadziej spotyka się kilka zmian o małych rozmiarach. W miejscu wystąpienia obrzęku skóra zazwyczaj jest blada, niekiedy może pojawić się rumień przypominający kształtem serpentynę, bez światła. Zmianom skórnym nierzadko towarzyszy ból. Obrzęk utrzymuje się średnio około 8-72 h, a następnie samoistnie ustępuje. Nawroty często pojawiają się w tych samych miejscach, dlatego skóra może ulec tam rozciągnięciu i utracić elastyczność;
- **obrzęk żołądkowo-jelitowy** - dotyczy 70-80% chorych, często współwystępuje ze zmianami skórnymi, ostry obrzęk ściany jelita może być przyczyną dolegliwości bólowych o dużym nasileniu, nudności, wymiotów lub biegunki. Niekiedy ostry ból brzucha jest jedynym objawem obrzęku naczynioruchowego i przypomina ostre chirurgiczne choroby jamy brzusznej. W ciężkich atakach HAE może dojść do

wstrząsu hipowolemicznego wynikającego z utraty płynów, wynacznienia krwi i poszerzenia naczyń krwionośnych;

- **obrzęk górnych dróg oddechowych** - rzadkim, ale poważnym w skutkach objawem jest obrzęk krtani, stanowiący 1% przypadków ataków HAE. Należy jednak zwrócić uwagę, że około 50% pacjentów doświadczy w swoim życiu przynajmniej jednego ataku z obrzękiem krtani. Śmiertelność wynikająca z powyższego stanu wynosi 30%. U dzieci często objawy obrzęku krtani mogą zostać mylnie rozpoznane jako atak astmy lub zapalenie nagłośni, należy jednak zwrócić uwagę na to, że leczenie standardowymi terapiami w przypadku tych rozpoznań (np. lekami antyhistaminowymi, GKS lub efedryną) będzie nieskuteczne w HAE. Obrzęk krtani będzie manifestował się najczęściej chrypką, obniżeniem tonu głosu, uczuciem ucisku w gardle oraz dysfagią. Zaawansowany obrzęk może doprowadzić do całkowitej afonii oraz ataku paniki;
- **inne** - wśród mniej powszechnych objawów HAE wyróżnia się zaburzenia neurologiczne, płucne, nerkowe, dróg moczowych oraz mięśniowo-szkieletowe. Odnotowuje się występowanie ciężkich bólów głowy wraz z zaburzeniami widzenia, równowagi i dezorientacją. Część chorych skarży się na bóle w klatce piersiowej, płytki oddech i znaczny ból podczas połykania pokarmów. Zaburzenia w drogach moczowych wynikają z trudności z oddawaniem moczu, bólem podczas mikcji oraz skurczem mięśniówki pęcherza moczowego [Nowicki 2018, Lumry 2013].

Początek objawów w przypadku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego ma miejsce zwykle między 20-30 rokiem życia [Nowicki 2018].

Tab. 3. Częstość występowania ataków HAE (typu I).

Liczba ataków	≥ 1 atak/tydz.	≥ 1 atak/mies. (ale mniej niż 1 atak/tydz.)	< 1 atak/mies.
Odsetek chorych	25%	48%	26%

Źródło: Banerji 2018a

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania ataków HAE w trakcie rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków obrzęku naczynioruchowego wśród pacjentów z rozpoznaniem HAE z niedoborem C1-INH oraz z HAE i prawidłowym stężeniem C1-INH. Poniższe dane zostały przedstawione dla wyników uzyskanych w 2015 roku [Banerji 2018a].

Tab. 4. Częstość występowania ataków HAE w trakcie rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków obrzęku naczynioruchowego.

Rozpoznanie	2-3 / tydz.	1 / tydz.	2-3 / mies.	1 / mies.	1 / 2-3 mies.	< 1 / 6 mies.
HAE-C1INH	9,5%	11%	19%	12%	14,9%	33,9%
HAE-nC1INH	42%	16%	11%	15,9%	bd.	11%

Rozpoznanie	2-3 / tydz.	1 / tydz.	2-3 / mies.	1 / mies.	1 / 2-3 mies.	< 1 / 6 mies.
-------------	-------------	-----------	-------------	-----------	---------------	---------------

HAE-C1INH dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z niedoborem inhibitora C1;

HAE-nC1INH dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z prawidłowym stężeniem inhibitora C1;

Powyższe dane zostały odczytane z wykresu.

W niektórych przypadkach można zidentyfikować czynnik, który predysponuje do ataku HAE. Należy jednak pamiętać, że ataki mogą pojawiać się niezależnie od ekspozycji na potencjalne czynniki. Wśród znanych czynników ryzyka mogących wywołać epizod HAE wyróżnia się:

- ekspozycję na niską temperaturę,
- uraz,
- przedłużoną pozycję siedzącą lub stojącą,
- ekspozycję na konkretne składniki odżywcze lub leki (np. ACEi, środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny, hormonalna terapia zastępcza),
- ekspozycję na czynniki chemiczne,
- zakażenie,
- stres emocjonalny [Lumry 2013].

2.4.2 Przebieg naturalny i rokowanie

Rokowanie w ostrym obrzęku naczynioruchowym zależy od tego, czy zajęte zostały drogi oddechowe. Wczesne rozpoznanie i szybkie leczenie zapewniają bezpieczeństwo oraz poprawę jakości życia [Nowicki 2018].

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

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

2.4.3 Wpływ na jakość życia

Choroba ma niezaprzeczalny wpływ na jakość życia pacjentów, który wynika z występowania nieprzewidywalnych, oszpecających, bolesnych i potencjalnie zagrażających życiu ataków pomimo ich przemijającego charakteru. Przedstawione poniżej dane dotyczące jakości życia chorych z rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego odnoszą się do ogólnej populacji chorych z rozpoznaniem HAE. Populację docelową dla lanadelumabu w niniejszym

raporcie stanowią chorzy z HAE o ciężkim przebiegu, czyli pacjenci, u których odnotowuje się występowanie zagrażających życiu ataków choroby. Wobec powyższego, należy założyć, że rzeczywista jakość życia pacjentów jest jeszcze gorsza niż przedstawiono poniżej.

U pacjentów z nieleczoną lub niewystarczająco kontrolowaną chorobą obserwuje się znaczący negatywny wpływ na aktywność zawodową, i aktywność społeczną. W duńskim badaniu kohortowym ponad połowa pacjentów uważała, że HAE ma znaczący wpływ psychologiczny na ich życie, w związku z czym ogranicza ich aktywność fizyczną [Bygum 2014]. Z kolei badania przeprowadzone wśród populacji brazylijskich pacjentów z rozpoznaniem HAE wykazały, że choroba w największym stopniu wpływa na witalność (*vitality*) oraz aspekty funkcjonowania społecznego pacjentów. Chorzy doświadczają przewlekłego zmęczenia i istotnego pogorszenia stanu fizycznego i emocjonalnego, co obniża jakość ich życia w zakresie aspektów społecznych i zawodowych [Gomide 2013]. Wykazano, że jakość życia chorych z HAE, mierzona za pomocą generycznego kwestionariusza *Short-From 36* (SF-36) jest niższa niż w populacji ogólnej szczególnie w zakresie domen dotyczących ogólnego stanu zdrowia, witalności i bólu. Ponadto odnotowano wpływ choroby na funkcjonowanie psychiczne i fizyczne [Jindal 2017]. Pacjenci z HAE mają wyższy poziom lęku i depresji niż populacja ogólna. Obciążenie chorobą znacznie się zmniejsza u pacjentów z HAE, którzy mają dostęp do nowszych terapii, fachowej opieki i terapii domowej [Bygum 2014, Bygum 2017].

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Świat

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy należy do chorób rzadkich, a częstość występowania na świecie szacuje się na 1:50 000 [Lumry 2013]. Najczęściej występującą postacią HAE jest typ I, stanowiący około 85% wszystkich przypadków HAE. Typ II HAE występuje u około 15% chorych [Lumry 2013]. Inne źródła podają, że częstość występowania HAE waha się od 1,09:100 000 do 1,51:100 000 [HAIWG 2014, Zanichelli 2017].

Europa

Zgodnie z danymi europejskimi oszacowana częstość występowania HAE-C1-INH mieści się w granicach od 1,07:100 000 mieszkańców do 1,7:100 000 mieszkańców. W poniższej tabeli zestawiono dane literaturowe dotyczące rozpowszechnienia HAE w populacjach państw europejskich.

Tab. 5. Rozpowszechnienia HAE w populacjach państw europejskich.

Państwo	Rok	Rozpowszechnienie (<i>prevalence</i>)	Źródło
Norwegia	1999	1,5/100 000 (1/67 000)	Stray-Pedersen 2000 za Aygören-Pürsün 2018
Hiszpania	2001	1,09/100 000	Roche 2005
Dania	2009	1,41/100 000	Bygum 2009
Szwecja	2011	1,54/100 000	Nordenfelt 2016
		1,52/100 000* (1/66 000)	Nordenfelt 2014

Państwo	Rok	Rozpowszechnienie (prevalence)	Źródło
Grecja	2012	1,07/100 000 (1/93 235)	Psarros 2014 za Aygören-Pürsün 2018
Włochy	2013	1,54/100 000	Zanichelli 2015
Słowenia ¹	bd.	0,95/100 000* (1/105 000)	Rijavec 2013
Belgia	2022	1,56/100,000	Van der Poorten 2023
Wielka Brytania	2018	1,7/100 000* (1/59 000)	Yong 2023
Litwa	2022	0,53/100 000	Kanepa 2023
Austria	2017	1,55 /100 000	Schoffl 2018

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ wyłącznie pacjenci objawowi.

Polska

W Analizie Weryfikacyjnej wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Berinert® w 2023 roku odnotowano, że według danych NFZ w 2022 roku liczba pacjentów (unikalne numery PESEL), u których sprawozdano wskazanie D84.1 Zaburzenia układu dopętniacza - niedobór inhibitora esterazy C1 (jako główne lub współistniejące) wyniosła 496, w tym 350 (ok. 71%) to pacjenci w wieku ≥ 12 lat [AWA Berinert 2023].

Tab. 6. Dane NFZ dotyczące populacji pacjentów ze wskazaniem D84.1.

Populacja	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba pacjentów ze wskazaniem D84.1 jako głównym lub współwystępującym	417	484	459	602	496
Liczba pacjentów ≥ 12 lat ze wskazaniem D84.1 jako głównym lub współwystępującym	306	328	277	383	350

Spośród odnalezionych w wyniku przeprowadzonego przeglądu literatury danych odnoszących się do polskich pacjentów, najwięcej publikacji poświęcono pacjentom z Polskiego Rejestru Pacjentów z Wrodzonym Obrzękiem Naczynioruchowym prowadzonym z Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej CM UJ. Należy jednak zauważyć, że dane te nie dostarczają pełnej informacji o rzeczywistej liczebności polskich chorych na HAE, gdyż rejestr ten nie obejmuje wszystkich ośrodków prowadzących terapię HAE. Ponadto duża liczba chorych nie jest objęta leczeniem, gdyż objawy u nich występujące nie były na tyle charakterystyczne i dotkliwe by podjęto poszerzoną diagnostykę. W poniższej tabeli zebrano odnalezione dane odnoszące się do liczebności populacji polskich chorych na HAE.

Tab. 7. Liczba chorych na HAE w Polsce.

Źródło	Rok	Liczba chorych	Liczba chorych < 18 lat
Obtułowicz 2002	2002	55 ¹ osób, w tym: HAE typu I: 53 osoby HAE typu II: 2 osoby	bd.
Obtułowicz 2005	2005	102 ¹ osób z 41 rodzin, w tym: HAE typu I: 96 osób HAE typu II: 6 osób	bd.
Nowicka 2005	bd.	66 ³ osób (w tym 55 osób z 18 rodzin), w tym: HAE typu I: 57 osób HAE typu II: 9 osób	18 osób (27,27%*), w tym: 10 osób w wieku < 12 lat
Obtułowicz 2006	2006	około 180 ² osób 130 osób z 50 rodzin, w tym: HAE typu I: 124 osoby HAE typu II: 6 osób	bd.
AWA 2015 Firazyr	2008	189 ²	bd.
Obtułowicz 2009	2009	około 200 ² osób 180 ¹ osób z 87 rodzin, w tym: HAE typu I: 172 osoby HAE typu II: 8 osób	bd.
AWA 2015 Firazyr	2011	216 ^{2,4} , w tym: HAE typu I: 204 osoby HAE typu II: 12 osób	46 osób (21,30%*)
AWA 2015 Firazyr	maj 2012	232 osób	około 50 osób (21,55%*)
APD 2015 Firazyr	2012	ponad 240 osób z ponad 100 rodzin	52 osoby
AWA 2015 Firazyr	2014	302 osób	44 osób (14,57%*)
Stobiecki 2016	2016	341 ¹ osób z 166 rodzin, w tym: HAE typu I: 310 osób HAE typu II: 31 osób	50 osób (14,66%*)
Obtułowicz 2016		341 ¹ osób z 166 rodzin	51 osób (14,96%*)
Czarnobilska 2017		-	53 osób (wiek 3-18 lat), w tym: 43 osób w wieku 3-13 lat, 10 osób w wieku 14-18 lat
Piotrowicz-Wójcik 2021	Styczeń 2018 - czerwiec 2019	138 osób ⁵ HAE typu I: 124 osób HAE typu II: 14 osób	0 osób

Źródło	Rok	Liczba chorych	Liczba chorych < 18 lat
--------	-----	----------------	-------------------------

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ pacjenci zarejestrowani w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej CM UJ;

² pacjenci z rejestru krajowego;

³ pacjenci zarejestrowani w Poradni Alergologicznej Zakładu Mikrobiologii i Immunologii Klinicznej IP-CZD;

⁴ wyłącznie pacjenci objawowi;

⁵ 6 ośrodków: Kraków, Łódź, Toruń, Gdańsk, Wrocław i Poznań.

W poniższej tabeli zestawiono dane literaturowe dotyczące udziału chorych objawowych w populacji polskich pacjentów z HAE.

Tab. 8. Udział chorych objawowych wśród polskich chorych na HAE.

Źródło	Rok	Udział chorych objawowych
Obtułowicz 2000	-	ogółem: 93/102 (91,18%*)
Obtułowicz 2002	-	ogółem: 47/55 (85,45%*)
Obtułowicz 2005	-	ogółem: 96/102 (93,20%*)
Obtułowicz 2006	2006	ogółem: 121/130 (88,46%*)
Obtułowicz 2009	2009	ogółem: 171/180 (95,00%*)
AWA Firazyr 2015	2011	ogółem: 216/216 (100%*)
AWA Firazyr 2015	maj 2012	ogółem: 219/232 (94,40%*)
Stobiecki 2016	2016	ogółem: 324/341 (95,01%*), w tym: HAE typu I: 295/310 (95,16%*) HAE typu II: 29/31 (93,55%*) dzieci: 47/50 (94,00%*)
Obtułowicz 2016	2016	dzieci: 41/51 (80,39%*)
Piotrowicz-Wójcik 2021	Styczeń 2018 - czerwiec 2019	ogółem: 118/138 (85,56%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

2.5.1 Populacja docelowa

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono na podstawie dostępnych danych NFZ oraz danych literaturowych. Na podstawie danych z publikacji Piotrowicz-Wójcik 2021 oszacowano, że 85,56% chorych na HAE ma objawy. Według danych z badania Mendivil 2021, 90,07% pacjentów ma minimum 2 ataki w ciągu pół roku. Tym samym potencjalna wielkość populacji docelowej można oszacować na 269 chorych. Populacja ta obejmuje jednak chorych również z łagodniejszymi atakami HAE.

Tab. 9. Oszacowanie liczebności populacji docelowej.

Kategoria	Odsetek/liczba	Źródło
Liczba pacjentów ≥ 12 lat ze wskazaniem D84.1	350	AWA Berinert 2023

Kategoria	Odsetek/liczba	Źródło
jako głównym lub współwystępującym w 2022 r.		
Udział chorych z HAE objawowym	85,56%	Piotrowicz-Wójcik 2021
	299	-
Udział chorych z minimum 2 atakami w ciągu pół roku	90,07%*	Mendivil 2021
Liczebność populacji docelowej	269	-

* w publikacji raportowane są 1-3 ataki, więc założono równy podział pomiędzy ilością ataków.

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie ostrych ataków

Leczenie ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego uwarunkowane jest jego lokalizacją oraz nasileniem objawów. W stanach zagrożenia ostrą niewydolnością oddechową (występowanie stridoru lub znacznego obrzęku twarzy i górnych dróg oddechowych) należy rozważyć szybkie wykonanie intubacji dotchawiczej i postępowanie odpowiednie dla ostrej niewydolności oddechowej. Chorych z ostrym obrzękiem gardła i górnych dróg oddechowych powinno się obserwować przez co najmniej 24 godziny. Z kolei ostry obrzęk zlokalizowany obwodowo (ręce, stopy, krocze) może nie wymagać natychmiastowego leczenia, a w obrzęku żołądkowo-jelitowym stosuje się leczenie przeciwbólowe, rozkurczające, przeciwwymiotne oraz nawadnianie dożylnie [Nowicki 2018].

W ostrym ataku obrzęku należy zastosować inhibitor składowej C1 dopełniacza (C1-INH). W tej grupie wyróżnia się preparaty osoczopochodne - pdC1-INH oraz rekombinowane - rhC1-INH. Alternatywą dla leczenia substytucyjnego jest stosowanie antagonisty receptora bradykininowego typu 2. W Polsce leczenie osoczopochodnymi preparatami C1-INH jest refundowane tylko w ostrych, zagrażających życiu atakach HAE-C1-INH, obejmujących gardło, krtani lub jamę brzuszną. Wszystkie aktualnie stosowane w Polsce leki do przerywania napadu są dopuszczone do samodzielnego przyjmowania przez pacjenta w warunkach domowych. W przypadku braku wymienionych wyżej preparatów można zastosować w ostrym ataku obrzęku świeżo mrożone osocze. Inny lek skuteczny w leczeniu ostrych napadów obrzęku, bloker kalikreiny jest w Polsce niedostępny [PTD i PTA 2020].

Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym

Leczenie krótkoterminowe zapobiegające napadom należy stosować u chorych z HAE-C1-INH przed zabiegami medycznymi związanymi z mechanicznym uciskiem i urazami w jamie ustnej, gardle i krtani oraz przed zabiegami związanymi z przerwaniem ciągłości tkanek, które mogą indukować napad. Lekiem z wyboru w tych sytuacjach jest osoczopochodny C1-INH. Preparat powinien być zastosowany w dawce terapeutycznej co najmniej 6 godzin przed zabiegiem. W przypadku braku dostępności inhibitora należy zastosować świeżo mrożone osocze [PTD i PTA 2020].

Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów choroby

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 lanadelumab podawany podskórnie co 2 tygodnie lub osoczopochodny C1-INH podawany podskórnie co 3-4 dni. Stosowanie pochodnych androgenowych (danazol, stanazolol) jest możliwe jako opcja terapeutyczna drugiego rzutu jednakże, ich stosowanie ograniczają liczne działania niepożądane. Ponadto leki te nie mogą być podawane dzieciom oraz kobietom w ciąży i w czasie laktacji. Dawkę dobiera się indywidualnie u każdego chorego. Nie zaleca się długotrwałego stosowania dawki przekraczającej 200 mg danazolu dziennie. 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 [PTD i PTA 2020]. Według najnowszych wytycznych *World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (WAO/EAACI) z 2021 roku celem terapeutycznym długotrwałego leczenia jest całkowita kontrola choroby i normalizacja życia chorego. W wytycznych WAO/EAACI nie wskazano minimalnej częstości ataków przy której powinno się wdrożyć profilaktykę długoterminową. Powinna być ona zindywidualizowana i rozważana u wszystkich pacjentów z HAE-I/II z ciężkimi objawami, podczas każdej wizyty, przynajmniej raz w roku [WAO/EAACI 2022]. W większości wytycznych możemy odnaleźć podobne zalecenia [ASCIA 2022, PTD i PTA 2020, EC 2022, I/CHAG 2019, US HAEA 2020]. Wytyczne niemieckie określają, że profilaktyka długoterminowa powinna być wdrożona przy > 12 ciężkich ataków w ciągu roku lub przy występowaniu objawów wynikających z HAE trwających > 24 dni pomimo zastosowania terapii „na żądanie” [GSA 2019]. Natomiast w Wielkiej Brytanii, wg NICE dostęp do inhibitora C1 i lanadelumabu mają pacjenci, którzy osiągną wysoki próg częstości ataków w przypadku leku doustnego lub nie tolerowali terapii doustnej. Nie ma podobnego warunku dostępu do berotralstatu. W związku z tym ograniczeniem wytyczne WAO/EAACI nie mogą być w pełni realizowane u wszystkich pacjentów w Wielkiej Brytanii. Kryteria dostępu, które uwzględniają jedynie częstotliwość ataków, uznano za zbyt uproszczone, które nie uwzględniają innych czynników, w tym ciężkości, czasu trwania napadu i wpływu choroby na życie pacjenta [UKDC 2024].

Tab. 11. Zalecenia dotyczące wdrożenia rutynowego leczenia zachowawczego nawracających ataków HAE.

German Society for Angioedemaz [GSA 2019]	Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy [ASCIA 2022]	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne i Polskie Towarzystwo Alergologiczne [PTD i PTA 2020]	World Allergy Organization and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology [WAO/EAACI 2022]	Expert consensus odnoszący się do wytycznych WAO/EAACI [EC 2022]	United Kingdom Delphi consensus [UKDC 2024]	The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline [I/CHAG 2019]	The United States Hereditary Angioedema Association z 2020 roku [US HAEA 2020]
> 12 ciężkich ataków w ciągu roku lub wystąpienie objawów wynikających z HAE trwających > 24 dni pomimo zastosowania terapii „na żądanie”	Profilaktyka długoterminowa u pacjentów, których jakość życia jest znacząco obniżona ze względu na częstotliwość i nasilenie ataków lub inne czynniki związane z obciążeniem HAE. Terapia domowa jest obecnie standardową praktyką w leczeniu ataków HAE.	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.	Zalecane jest, aby podczas każdej wizyty oceniać pacjentów pod kątem długoterminowej profilaktyki, biorąc pod uwagę aktywność choroby, obciążenie i kontrolę, a także preferencje pacjenta.	Nie każdy pacjent musi mieć długoterminową profilaktykę. Decyzja w tej sprawie będzie zawsze podejmowana w ramach wspólnego procesu decyzyjnego. Nie należy lekceważyć wpływu HAE jako warunku restrykcyjnego, trudnego i niebezpiecznego. Nieprzewidywalność częstotliwości i nasilenia ataków oraz, w zależności od lokalizacji, poważne zagrożenie życia, przemawiają za długoterminową profilaktyką HAE.	Obecne kryteria dostępu do inhibitora C1 i lanadelumabu w Wielkiej Brytanii wg NICE wymagają, aby pacjent osiągnął wysoki próg częstości ataków w przypadku leku doustnego lub nie tolerował terapii doustnej. Nie ma podobnego warunku dostępu do berotralstatu. W związku z ograniczeniem do stosowania inhibitora C1 i lanadelumabu wytyczne WAO/EAACI HAE nie mogą być w pełni stosowane u wszystkich pacjentów. Kryteria dostępu, które uwzględniają jedynie częstotliwość ataków, uznano za zbyt uproszczone, które nie uwzględniają innych czynników, w tym ciężkości, czasu trwania napadu i wpływu na pacjenta.	U niektórych pacjentów odpowiednia może być długoterminowa profilaktyka w celu zmniejszenia częstotliwości, czasu trwania i nasilenia napadów.	Decyzja o zastosowaniu długotrwałego leczenia profilaktycznego nie może opierać się na sztywnych kryteriach, lecz powinna uwzględniać potrzeby indywidualnego pacjenta.

Preparaty stosowane w leczeniu dziedzicznego obrzęku ruchowego

W tabeli poniżej zestawiono preparaty stosowane w leczeniu dziedzicznego obrzęku ruchowego wraz z informacjami dotyczącymi dostępnych produktów leczniczych i rejestracji na terenie Europy i USA.

Tab. 12. Preparaty stosowane w leczeniu dziedzicznego obrzęku ruchowego.

Produkt leczniczy (INN)	Dawkowanie	Zarejestrowane wskazanie przez EMA	Zarejestrowane wskazanie przez FDA
Orladeyo® (berotralstat)	150 mg \geq 40 kg m.c.	Rutynowe zapobieganie nawracających napadów wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (ang. <i>hereditary angioedema</i> , HAE) u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat [ChPL Orladeyo]. Data rejestracji: 30.04.2021 r.	Zapobieganie napadom dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych [FDA Orladeyo]. Data rejestracji: 03.12.2020 r.
Icatibant Accord® (ikatybant)	30 mg u dorosłych dawkowanie u dzieci w zależności od masy ciała podanie podskórne (s.c.)	Leczenie objawowych ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. <i>hereditary angioedema</i> ; HAE) u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1 [ChPL Icatibant Accord]. Data rejestracji: 16.07.2021 r.	-
Takhzyro® (lanadelumab)	300 mg co 2 tyg. (ew. 300 mg co 4 tyg. u pacjentów z małą masą ciała, u których nastąpiło stabilne ustąpienie napadów w trakcie leczenia) 150 mg co 2 tyg. u pacjentów <40 kg (ew. 150 mg co 4 tyg. u pacjentów, u których nastąpiło stabilne ustąpienie napadów w trakcie leczenia) podanie podskórne (s.c.)	Rutynowa profilaktyka nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów w wieku 2 lat i starszych [ChPL Takhzyro]. Data rejestracji: 22.11.2018 r.	Profilaktyka napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów w wieku 2 lat i starszych [FDA Takhzyro] Data rejestracji: 23.08.2018 r.
Beriner® (pdC1-INH)	ostry napad: 20 j.m./kg m.c. profilaktyka przedzabiegowa: 1000 j.m. < 6 h przed zabiegiem; 15-30 j.m./kg m.c. u dzieci podanie dożylnie (i.v.)	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy typu I i II (HAE) Leczenie i przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym [ChPL Beriner®] Data rejestracji: 17.06.2009 (dawka 500 j.m.) 18.03.2015 (dawka 1500 j.m.)	Leczenie ostrych napadów obrzęku brzucha, twarzy lub krtani u dorosłych i młodzieży z rozpoznaniem HAE [FDA Beriner®] Data rejestracji: 2009 r.

Produkt leczniczy (INN)	Dawkowanie	Zarejestrowane wskazanie przez EMA	Zarejestrowane wskazanie przez FDA
Cinryze® (pdC1-INH)	<p><u>Dorośli:</u> ostry napad: 1000 j.m. profilaktyka długoterminowa: 1000 j.m. co 3-4 doby profilaktyka krótkoterminowa: 1000 j.m. 24 h przed zabiegiem</p> <p><u>Dzieci:</u> ostry napad: 500-1000 j.m. profilaktyka długoterminowa: 500-1000 j.m. 24 h przed zabiegiem profilaktyka krótkoterminowa: 500 j.m. co 3-4 doby podanie dożylnie (i.v.)</p>	<p>Leczenie i zapobieganie przed zabiegiem napadom obrzęku naczynioruchowego u dorosłych, młodzieży i dzieci (≥ 2 lat) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym</p> <p>Rutynowe zapobieganie napadom obrzęku naczynioruchowego u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 6 lat i powyżej) z ciężkimi i nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE), którzy nie tolerują lub są niewystarczająco chronieni zapobiegawczym leczeniem doustnym, lub u pacjentów z nieodpowiednio prowadzonym leczeniem doraźnym napadów obrzęku naczynioruchowego [ChPL Cinryze]</p> <p>Data rejestracji: 15.06.2011</p>	<p>Rutynowa profilaktyka napadów HAE u dorosłych, młodzieży i pacjentów pediatrycznych (≥ 6 rż) [FDA Cinryze]</p> <p>Data rejestracji: 2008 r.</p>
Ruconest® (rhC1-INH)	<p>50 j/kg (≥ 84 kg m.c. 4200 j) podanie dożylnie (i.v.)</p>	<p>Leczenie ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (ang. <i>hereditary angioedema</i>, HAE) wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 [ChPL Ruconest].</p> <p>Data rejestracji: 28.10.2010</p>	<p>Leczenie ostrych napadów HAE u dorosłych i młodzieży [FDA Ruconest]</p> <p>Data rejestracji: 2014 r.</p>
Firazyr® (Ikatybant)	<p>30 mg u dorosłych dawkowanie u dzieci w zależności od masy ciała podanie podskórne (s.c.)</p>	<p>Leczenie objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1 [ChPL Firazyr].</p> <p>Data rejestracji: 11.07.2008 r.</p>	<p>Leczenie ostrych napadów HAE u dorosłych ≥ 18 rż [FDA Firazyr]</p> <p>Data rejestracji: 25.08.2011 r.</p>
Kalbitor® (Ekalantyd)	<p>30 mg podanie podskórne (s.c.)</p>	-	<p>Leczenie ostrych napadów HAE u pacjentów w wieku ≥ 12 lat [FDA Kalbitor]</p> <p>Data rejestracji: 01.12.2009</p>
Beriner®/Haegarda® (pdC1-INH)	<p>2000-3000 IU podanie podskórne (s.c.)</p>	<p>Zapobieganie napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1 - esterazy</p> <p>Data rejestracji: 13.03.2018 r. [ChPL Beriner*]</p>	<p>Rutynowa profilaktyka napadów HAE u pacjentów ≥ 6 lat [FDA Haegarda]</p> <p>Data rejestracji: 2017 r.</p>
Danazol	Brak dawkowania w ocenianym wskazaniu	Niezarejestrowany w ocenianym wskazaniu	
Stanazolol	Brak dawkowania w ocenianym wskazaniu	Niezarejestrowany w ocenianym wskazaniu	
Kwas traneksamowy	Brak dawkowania w ocenianym wskazaniu	Niezarejestrowany w ocenianym wskazaniu	

Leki oceniane przez AOTMiT

Ocenie przez AOTMiT poddano lek stosowany w rutynowym leczeniu zapobiegawczym w nawracających atakach HAE: Winstrol® (stanazolol), będący lekiem anabolicznym zwiększającym syntezę inhibitora C1 esterazy w wątrobie. Lek ten był oceniany w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy). W rekomendacji Prezesa Agencji oraz stanowisku Rady Przejrzystości podkreślono, że dostępne dowody naukowe dotyczące skuteczności stanazololu są niskiej jakości, nieliczne i pochodzą głównie z lat 80-tych [AOTMiT 41/2015, AOTMiT 66/2015]. Ponadto lek ten obecnie nie jest dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej, a w Stanach Zjednoczonych został wycofany z obrotu [FDA 2019a].

Lek Berinert® był poddany ocenie przez AOTMiT w leczeniu zapobiegawczym chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu. Finansowanie tego leku ze środków publicznych rozpatrywano w ramach programu lekowego, otrzymał on pozytywną rekomendację [AOTMiT 36/2023, AOTMiT 33/2023]. Ponadto, produkt był poddany ocenie we wskazaniu zapobiegania napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u pacjentek z niedoborem inhibitora C1 - esterazy karmiących piersią. W tym wskazaniu również była pozytywna rekomendacja [AOTMiT 123/2023, AOTMiT 124/2023].

Lanadelumab również był oceniany przez AOTMiT w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Lek ten był oceniany w ramach finansowania w programie lekowym. 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. W związku z wynikami kosztowymi analizy ekonomicznej, Rada Przejrzystości oraz Prezes uznali finansowanie wnioskowanej technologii za niezasadne [AOTMiT 34/2020, AOTMiT 34/2020a].

Aktualny sposób finansowania leczenia dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w Polsce

Obecnie w Polsce finansowaniem ze środków publicznych objęte są leki stosowane w leczeniu ostrych ataków HAE. Spośród leków zalecanych w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających napadów obrzęku naczynioruchowego, lanadelumab jest objęty finansowaniem. Szczegółowe informacje na temat refundacji leków stosowanych w terapii ostrych ataków oraz profilaktyki HAE zebrano w poniższej tabeli [Obwieszczenie MZ].

Tab. 13. Finansowanie terapii w HAE (wg Obwieszczenia MZ z dnia z dnia 18 marca 2024).

Nazwa substancji czynnej	Nazwa preparatu	Zakres wskazań objętych refundacją	Sposób finansowania
Conestatum alfa	Runcoset®	Leczenie ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u dzieci (od 2 roku życia), młodzieży oraz dorosłych chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1	Leki refundowane dostępne w aptece na receptę
Icatibantum	Firazyr®	Leczenie ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1; Leczenie ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u dzieci od 2 roku życia, chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1	Leki refundowane dostępne w aptece na receptę
	Icatibant Accord®		
	Icatibant Freseniu®		
	Icatibant Medical Valley®		
	Icatibant Zentiva®		
	Ikatybant Ranbaxy®		

Nazwa substancji czynnej	Nazwa preparatu	Zakres wskazań objętych refundacją	Sposób finansowania
Inhibitor C1-esterazy, ludzki	Beriner [®]	Przerywanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtani lub jamę brzuszną; Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród)	Leki refundowane dostępne w aptece na receptę
Lanadelumabum	Takhzyro [®]	Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu	Program lekowy

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.03.2024 r. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Lanadelumab został zarejestrowany przez EMA 22.11.2018 r. oraz przez FDA 23.08.2018 r. Ograniczono się do wytycznych opublikowanych po tych datach. Zidentyfikowano dokumenty wytycznych praktyki klinicznej następujących organizacji:

- Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego i Polskiego Towarzystwa Alergologicznego z 2020 roku [PTD i PTA 2020];
- European Society for Immunodeficiencies and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases z 2020 roku [ESID & ERN RITA 2020];
- German Society for Angioedemaz 2019 roku [GSA 2019];

- World Allergy Organization and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology z 2022 roku [WAO/EAACI 2022];
- Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy z 2022 roku [ASCIA 2022];
- Expert consensus odnoszący się do wytycznych WAO/EAACI z 2022 roku [EC 2022];
- United Kingdom Delphi consensus z 2024 roku [UKDC 2024];
- The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline z 2019 roku [I/CHAG 2019];
- The United States Hereditary Angioedema Association z 2020 roku [US HAEA 2020].

Podsumowując, leczenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego uwzględnia terapię ostrych ataków choroby, przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym oraz rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów obrzęku naczynioruchowego. W ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego rekomendacje autorów wytycznych były w pewnym stopniu zróżnicowane. W zależności od źródła zaleca się stosowanie C1-INH, androgenów lub leków antyfibrynolitycznych. Lanadelumab jest wymieniany wśród opcji rutynowego leczenia zapobiegawczego w najnowszych wytycznych, w tym polskich (PTD i PTA 2020) i zagranicznych (ESID & ERN RITA 2020, WAO/EAACI 2022, ASCIA 2022, EC 2022, UKDC 2024, I/CHAG 2019, US HAEA 2020), co jest zrozumiałe w kontekście daty dopuszczenia tego leku do obrotu w listopadzie 2018 r - w UE i w sierpniu 2018 roku - w USA.

W Tab. 14 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

Tab. 14. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dotyczącej profilaktycznego leczenia HAE.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTD i PTA 2020 (Polska)	<ul style="list-style-type: none"> • Wykrycie i wyeliminowanie czynników wywołujących i zaostrzających objawy, takich jak przyjmowanie ACE-I czy preparatów zawierających estrogeny; • W ostrym ataku obrzęku należy zastosować inhibitor składowej C1 dopełniacza (C1-INH). W tej grupie wyróżnia się preparaty osoczopochodne - pdC1-INH oraz rekombinowane - rhC1-INH; • Alternatywą dla leczenia substytucyjnego jest stosowanie antagonisty receptora bradykininowego typu 2; • W przypadku braku wymienionych wyżej preparatów można zastosować w ostrym ataku obrzęku świeżo mrożone osocze. Inny lek skuteczny w leczeniu ostrych napadów obrzęku, bloker kalikreiny jest w Polsce niedostępny; • W profilaktyce lekiem pierwszego wyboru jest lanadelumab lub osoczopochodny C1-INH; • terapią drugiego rzutu jest stosowanie pochodnych androgenowych; • Leki antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy) podaje się w przypadku przeciwwskazań lub braku dostępności innych leków;

	<ul style="list-style-type: none"> • Lekiem z wyboru w przypadku leczenia krótkoterminowego przed zabiegiem jest osoczipochodny C1-INH. Preparat powinien być zastosowany w dawce terapeutycznej co najmniej 6 godzin przed zabiegiem. W przypadku braku dostępności inhibitora należy zastosować świeżo mrożone osocze.
ESID & ERN RITA 2020 (Europa)	<ul style="list-style-type: none"> • Rozwój terapii substytucyjnych niedoborów inhibitora C1, jak również innych leków opracowanych w celu przezwyciężenia wpływu niedoboru inhibitora C1 wpłynął na zwiększenie możliwości leczenia chorych na HAE. Wśród dostępnych terapii zapobiegawczych wymieniono: <ul style="list-style-type: none"> ○ leczenie substytucyjne inhibitorem C1-INH podawanym dożylnie - Cinryze®; ○ rutynowe leczenie zapobiegawcze u młodzieży i dorosłych C1-INH w podaniu podskórnym - Haegarda®; ○ leczenie zapobiegawcze przeciwciałem monoklonalnym ukierunkowanym przeciwko kalikreinie - lanadelumabem (Takhzyro®). ○ Następujące terapie: kwas traneksamowy, androgeny, FFP i SDP, określono jako metody stosowane „historycznie” w leczeniu HAE. Z uwagi na ograniczoną skuteczność i ryzyko działań niepożądanych nie są one obecnie rekomendowane do stosowania, z wyjątkiem sytuacji, w których żadne lepsze opcje nie są dostępne.
GSA 2019 (Niemcy)	<ul style="list-style-type: none"> • Dwie wiodące metody postępowania w przypadku pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Jeden schemat leczenia opiera się na stosowaniu terapii „na żądanie” dotyczącej podawania leczenia w momencie wystąpienia jawnych objawów ataku z naciskiem na podanie leków tak szybko, jak to tylko możliwe. Kluczowym założeniem drugiego podejścia jest prewencja występowania ataków HAE (rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków HAE). W obydwu strategiach pacjenci muszą być wyposażeni w lek „na żądanie” w razie nagłego wystąpienia ataku, ponieważ pomimo dużej skuteczności leczenia zapobiegawczego, chorzy są mimo wszystko narażeni na wystąpienie epizodu obrzęku. • Każdy pacjent z rozpoznaniem dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym z potwierdzonym niedoborem C1-INH powinien początkowo otrzymywać leczenie „na żądanie” w przypadku wystąpienia ataku. Jeśli niniejsze postępowanie nie jest skuteczne i nie pozwala osiągnąć adekwatnej kontroli objawów zaleca się wdrożenie długoterminowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków HAE, szczególnie u chorych, u których stwierdza się występowanie > 12 ciężkich ataków w ciągu roku lub wystąpienie objawów wynikających z HAE trwających > 24 dni pomimo zastosowania terapii „na żądanie”. • Wśród preparatów zalecanych do stosowania w ramach leczenia zapobiegawczego możliwe jest zastosowanie: C1-INH, androgenów, kwas traneksamowy, progestagen.
WAO/EAACI 2022 (Świat/Europa)	<p>Długoterminowe leczenie profilaktyczne z HAE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecamy, aby celem leczenia było osiągnięcie całkowitej kontroli choroby i normalizacja życia pacjentów. <i>Zgodność 100%, poziom dowodu D</i>

	<ul style="list-style-type: none"> • Zalecamy, aby podczas każdej wizyty oceniać pacjentów pod kątem długoterminowej profilaktyki, biorąc pod uwagę aktywność choroby, obciążenie i kontrolę, a także preferencje pacjenta. <i>Zgodność 96%, poziom dowodu D</i> • Zalecamy stosowanie osoczo pochodnego inhibitora C1 jako długoterminowej profilaktyki pierwszego rzutu. <i>Zgodność 87%, poziom dowodu A</i> • Zalecamy stosowanie lanadelumabu jako długoterminowej profilaktyki pierwszego rzutu. <i>Zgodność 89%, (silna rekomendacja), poziom dowodu A</i> • Zalecamy stosowanie berotralstatu jako długoterminowej profilaktyki pierwszego rzutu. <i>Zgodność 81%, poziom dowodu A</i> • Zalecamy stosowanie androgenów wyłącznie w ramach długoterminowej profilaktyki drugiego rzutu. <i>Zgodność 89%, poziom dowodu C</i> • W długoterminowej profilaktyce nie zaleca się stosowania leków przeciwfibrinolitycznych, takich jak kwas traneksamowy. Stosuje się je głównie tam, gdzie nie są dostępne opcje leczenia profilaktycznego pierwszego rzutu, a androgeny są przeciwwskazane. Profil bezpieczeństwa leków przeciwfibrinolitycznych jest dobry. • Sugerujemy rutynowe monitorowanie wszystkich pacjentów stosujących długoterminową profilaktykę pod kątem aktywności choroby, jej skutków i kontroli, aby móc optymalizować dawki leczenia i wyniki leczenia. <i>Zgodność 98%, poziom dowodu A</i>
<p>ASCIA 2022 (Australia i Nowa Zelandia)</p>	<p>Długoterminowe leczenie profilaktyczne z HAE</p> <ul style="list-style-type: none"> • C1-INH (Berinert) jest refundowane w Australii w ramach profilaktyki długoterminowej. Produkt leczniczy zalecany do stosowania w ramach II linii leczenia u pacjentów, u których odnotowano wystąpienie ≥ 8 ostrych ataków HAE w miesiącu. • Landelumab ma dłuższy okres półtrwania niż produkty w postaci koncentratu C1-INH, a średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 2 tygodnie. Produkt jest refundowany w Australii w ramach profilaktyki długoterminowej. • Dawkowanie androgenów (danazol) jest zindywidualizowane, zależne od częstości ataków, dawka podtrzymująca wymagana do zwalczania lub znacznego zmniejszenia obrzęku naczynioruchowego waha się od 100 do 800 mg/d, jednak ze względu na konieczność minimalizacji zdarzeń niepożądanych, na świecie zaleca się dawkę maksymalnie 200 mg/d. W trakcie terapii przeciwwskazane jest stosowanie doustnej antykoncepcji hormonalnej zawierającej estrogeny. Danazol nie jest rekomendowany do stosowania w profilaktyce długoterminowej u dzieci. • Leki antyfibrinolityczne (kwas traneksamowy) mają mniejszą skuteczność niż androgeny. Preparat przeciwwskazany w przypadku zakrzepicy lub zwiększonego ryzyka wystąpienia zakrzepicy. • Małocząsteczkowe, biodostępne doustne inhibitory kalikreiny są obecnie w fazie opracowywania, ale nie są jeszcze dostępne w Australii ani gdzie indziej.

<p>EC 2022 (Świat/Europa)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Najważniejszą innowacją w zakresie leczenia HAE, zgodnie z konsensem ekspertów i zgodnie z najnowszymi międzynarodowymi wytycznymi postępowania w HAE, jest nacisk na profilaktykę długoterminową. To zalecenie leczenia opiera się na obecnie ugruntowanych długoterminowych opcjach leczenia profilaktycznego, takich jak lanadelumab, inhibitory C1 otrzymywane z osocza (dożylnie lub podskórnym) i berotralstat, które znacząco zmniejszają częstotliwość i nasilenie ataków. • Monitorowanie aktywności, skutków i leczenia choroby powinno odbywać się w ramach długoterminowej profilaktyki u wszystkich pacjentów, co pozwoli na optymalizację leczenia, dawkowania i powodzenia leczenia. Chociaż pacjenci niewątpliwie odnoszą korzyści z nowoczesnych leków, często samo leczenie jest dla nich trudne, nawet jeśli nauczą się radzić sobie ze specyficznymi ograniczeniami. Przyjmuje się, że pierwszą zasadniczą różnicą, która może ułatwić pacjentom dostęp do leczenia, są formy prowadzenia długotrwałego leczenia profilaktycznego (IV, SC lub doustnie). • Nie każdy pacjent musi mieć długoterminową profilaktykę. Decyzja w tej sprawie będzie zawsze podejmowana w ramach wspólnego procesu decyzyjnego. Nie należy lekceważyć wpływu HAE jako warunku restrykcyjnego, trudnego i niebezpiecznego. Nieprzewidywalność częstotliwości i nasilenia ataków oraz, w zależności od lokalizacji, poważne zagrożenie życia, przemawiają za długoterminową profilaktyką HAE. Ponadto istnieją niekorzystne skutki, które są odzwierciedlone w kwestionariuszu dotyczącym kontroli choroby <i>Angioedema Control Test</i> (AECT) i chorobowo-specyficznym kwestionariuszu jakości życia <i>Angioedema Quality of Life Questionnaire</i> (AE-QoL). Leczenie zapobiegawcze pozwala lepiej radzić sobie z chorobą i może pomóc w powrocie do normalności. Należy jednak wyjaśnić pacjentowi możliwość i cel leczenia. W rozmowie lekarz-pacjent często pomocne jest ustawienie niskiej poprzeczki w przypadku propozycji wypróbowania leczenia. Należy zawsze pamiętać, że pacjenci zazwyczaj potrzebują czasu na przystosowanie się do nowego leczenia. To samo dotyczy budowania zaufania do profilaktyki i związanego z nią zapewnienia bardziej normalnej jakości życia.
<p>UKDC 2024 (Wielka Brytania)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • W poprzednim konsensusie brytyjskim z 2014 r. potwierdzono rolę atenuowanych androgenów jako odpowiednich dla większości osób z HAE. Podobnie jak w przypadku poprzedniego konsensusu, panowała zgoda co do tego, że atenuowane androgeny są skuteczne w leczeniu LTP u niektórych pacjentów. Konsensus ten podkreśla również, że istnieją szczególne grupy pacjentów (np. dzieci, kobiety w ciąży), u których androgeny są nieodpowiednie i że androgenne skutki uboczne również mogą sprawić, że będą one nieodpowiednie. • Obecne kryteria dostępu do inhibitora C1 i lanadelumabu w Wielkiej Brytanii wymagają, aby pacjent osiągnął wysoki próg częstości ataków w przypadku leku doustnego lub nie tolerował terapii doustnej. Nie ma podobnego warunku dostępu do berotralstatu. Kryteria dostępu nie określają, jaki środek doustny należy zastosować.

	<ul style="list-style-type: none"> • Obecne wytyczne NICE i zasady profilaktyki HAE w Wielkiej Brytanii oznaczają, że zalecenia zawarte w wytycznych WAO/EAACI HAE nie mogą być w pełni stosowane u wszystkich pacjentów. W Wielkiej Brytanii kryteria dostępu, które uwzględniają jedynie częstotliwość ataków, uznano za zbyt uproszczone, które nie uwzględniają innych czynników, w tym ciężkości, czasu trwania napadu i wpływu na pacjenta. • Natomiast najnowsze wytyczne WAO/EAACI HAE zalecają jedynie androgeny jako terapię drugiego rzutu i nie zawierają zaleceń dotyczących kwasu traneksamowego ze względu na brak dowodów. • Ponadto, biorąc pod uwagę znane skutki uboczne danazolu i potencjalny związek HAE z chorobami układu krążenia stanowi to powód do przeglądu obecnych polityk dostępu w Wielkiej Brytanii.
<p>I/CHAG 2019 (Międzynarodowe/ Kanadyjskie)</p>	<p>Długoterminowa profilaktyka w HAE-1 i HAE-2</p> <ul style="list-style-type: none"> • U niektórych pacjentów odpowiednia może być długoterminowa profilaktyka w celu zmniejszenia częstotliwości, czasu trwania i nasilenia napadów. <i>Poziom dowodu: wysoki, siła dowodu: silny</i> • dC1-INH jest skuteczną terapią w długoterminowej profilaktyce u pacjentów z HAE-1/2. <i>Poziom dowodu: wysoki, siła dowodu: silny</i> • Lanadelumab jest skuteczną terapią w długoterminowej profilaktyce u pacjentów z HAE-1/2. <i>Poziom dowodu: wysoki, siła dowodu: silny</i> • Jako terapię pierwszego rzutu w długoterminowej profilaktyce u pacjentów z HAE-1/2 należy stosować podskórnie lanadelumab lub C1-INH. <i>Poziom dowodu: konsensus, siła dowodu: mocny</i> • Androgenów i leków przeciwbrynolitycznych nie należy stosować jako terapii pierwszego rzutu w długoterminowej profilaktyce u pacjentów z HAE-1/2. <i>Poziom dowodu: konsensus, siła dowodu: mocny</i> • Atenuowane androgeny są skuteczną terapią w długoterminowej profilaktyce u niektórych pacjentów z HAE-1/2. <i>Poziom dowodu: umiarkowany, siła dowodu: silny</i> • Wszyscy pacjenci powinni mieć plan postępowania obejmujący natychmiastowy dostęp do skutecznego leczenia napadów, nawet jeśli stosują profilaktykę. <i>Poziom dowodu: konsensus, siła dowodu: silny</i> <p>Długoterminowa profilaktyka u ciężarnych pacjentek z HAE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeżeli w ciąży wskazana jest długoterminowa profilaktyka, leczeniem z wyboru jest pdC1-INH. <i>Poziom dowodu: konsensus, siła dowodu: mocny</i> • Nie należy stosować atenuowanych androgenów w czasie ciąży i karmienia piersią. <i>Poziom dowodu: konsensus, siła dowodu: silny</i> <p>Długoterminowa profilaktyka u dzieci i młodzieży z HAE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeżeli u dzieci i młodzieży wskazana jest długoterminowa profilaktyka, leczeniem z wyboru jest pdC1-INH. <i>Poziom dowodu: konsensus, siła dowodu: mocny</i> • Androgenów nie należy stosować w długotrwałej profilaktyce u dzieci i młodzieży. <i>Poziom dowodu: umiarkowane, siła dowodu: silny</i>

<p>US HAEA 2020 (Stany Zjednoczone)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Decyzja o zastosowaniu długotrwałego leczenia profilaktycznego nie może opierać się na sztywnych kryteriach, lecz powinna uwzględniać potrzeby indywidualnego pacjenta. <i>Siła dowodu: mocny, jakość dowodu: wysoka dla HAE C1INH; niski dla HAE-nl-C1INH</i> • Długoterminowe leczenie profilaktyczne HAE-C1INH powinno obejmować leki pierwszego rzutu (lanadelumab, IV C1INH lub SC C1INH). <i>Siła dowodu: mocny, jakość dowodu: wysoka</i> • W początkowej, długoterminowej profilaktyce HAE-nl-C1INH należy rozważyć podanie leku zawierającego wyłącznie silnie progestagen lub lek antyfibrynolityczny. <i>Siła dowodu: słaba, jakość dowodu: niska</i> • W czasie ciąży i karmienia piersią C1INH jest zalecanym lekiem HAE do stosowania na żądanie lub profilaktycznie. <i>Siła dowodu: silna, jakość dowodu: umiarkowana</i> • Wskazania do stosowania leków pierwszego rzutu HAE są u dzieci takie same jak u dorosłych, choć różnice regulacyjne wpływają na stosowanie niektórych leków w zależności od wieku dziecka. <i>Siła dowodu: silna, jakość dowodu: umiarkowana</i>
---	--

2.8 Wybór populacji docelowej

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy Takhzyro® jest wskazany do stosowania w ramach rutynowej profilaktyki nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*, HAE) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

Zgodnie z założeniami wnioskowanego programu „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)” produkt leczniczy Takhzyro® (lanadelumab) jest przeznaczony do stosowania w zawężonej względem wskazania rejestracyjnego populacji chorych.

Proponowane kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu obejmują chorych:

- z rozpoznaniem dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE) typu I lub typu II, wymagającym wdrożenia leczenia profilaktycznego;
- w wieku od 12 roku życia;
- z udokumentowanym, częstym występowaniem ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego - minimum 2 ataki z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

Rozszerzenie kryteriów wejścia do programu lekowego B.122 wpisuje się w cel przyjętego w 2021 r. Planu dla Chorób Rzadkich, tj. poprawia dostęp do skutecznego leku stosowanego w chorobach rzadkich. W chwili obecnej terapia lanadelumabem jest dedykowana niewielkiej grupie chorych z ciężkim przebiegiem napadów zagrażających życiu. Według najnowszych wytycznych *World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (WAO/EAACI) z 2021 roku celem terapeutycznym długotrwałego leczenia jest całkowita kontrola choroby i normalizacja życia chorego. W wytycznych WAO/EAACI nie wskazano minimalnej częstości ataków przy której powinno się wdrożyć profilaktykę

długoterminową. Powinna być ona zindywidualizowana i rozważana u wszystkich pacjentów z HAE-I/II z ciężkimi objawami [WAO/EAACI 2022]. W większości aktualnych wytycznych możemy odnaleźć podobne zalecenia [ASCIA 2022, PTD i PTA 2020, EC 2022, I/CHAG 2019, US HAEA 2020].

Rozszerzenie kryteriów programu lekowego B.122 pozwoli skorzystać ze skutecznego leczenia kolejnej grupie pacjentów z HAE o niezaspokojonych potrzebach zdrowotnych, u których ataki mogą zagrażać życiu. Pacjenci doświadczający częstych obrzęków w innych lokalizacjach niż uwzględnione w obecnych kryteriach włączenia do programu (brzuch, krtań, gardło) także podlegają ryzyku zagrożenia życia w związku z chorobą. U pacjentów, u których wystąpił atak w obrębie krtani częściej występowały obrzęki w obrębie twarzy, które również mogą zagrażać życiu. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego i Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, jak i wytyczne międzynarodowe, pozycjonują terapię lanadelumabem w pierwszej linii leczenia zapobiegawczego w grupie chorych o najcięższym przebiegu i nie wskazują na lokalizację miejsca obrzęku oraz minimalną częstość obrzęków, przy których wdraża się leczenie zapobiegawcze.

Pacjentom z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu bez zapobiegawczego leczenia towarzyszy nieustanny stres i niepewność dotycząca momentu wystąpienia obrzęku, jego lokalizacji i ciężkości. Obrzęk to nie tylko zagrożenie życia i ogromny ból, to także utrudnienie funkcjonowania dla pacjenta. HAE wpływa na dyspozycyjność chorego w pracy, co jest znaczącym ograniczeniem pracownika na rynku pracy i generuje koszty dla systemu ubezpieczeń społecznych. W przypadku osób małych, choroba wpływa na dyspozycyjność dziecka w szkole oraz dyspozycyjność opiekunów dziecka w pracy. Jednocześnie w przypadku dzieci choroba jest czynnikiem stygmatyzującym. Umożliwienie kolejnej grupie pacjentów o wysokiej częstości obrzęków zagrażających życiu normalnego funkcjonowania i „powrotu do życia”, pozwoli również na odciążenie systemu ubezpieczeń społecznych.

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu lanadelumabu w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego do obrotu została wydana 22.11.2018 r.

Lanadelumab w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) 23.08.2018 r.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące lanadelumabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 15 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Takhzyro].

Tab. 15. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Takhzyro 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce kod EAN: 00642621076103
Kod ATC	B06AC05
Substancja czynna	lanadelumab
Wnioskowane wskazanie	Rutynowa profilaktyka nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. <i>hereditary angioedema</i> , HAE) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, wymagających wdrożenia leczenia profilaktycznego, z udokumentowanym, częstym występowaniem ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego - minimum 2 ataki z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy.
Dawkowanie	300 mg co 2 tyg. (ew. 300 mg co 4 tyg. u pacjentów z małą masą ciała, u których nastąpiło stabilne ustąpienie napadów w trakcie leczenia) 150 mg co 2 tyg. u pacjentów <40 kg (ew. 150 mg co 4 tyg. u pacjentów, u których nastąpiło stabilne ustąpienie napadów w trakcie leczenia)
Droga podania	podskórna
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. <i>high-molecular-weight-kininogen</i> , HMWK), wskutek czego powstaje rozszczepiony HMWK (ang. <i>cleaved HMWK</i> , cHMWK) i bradykinina. Lanadelumab zapewnia stałą kontrolę aktywności kalikreiny osoczowej, a tym samym ogranicza wytwarzanie bradykininy u pacjentów z HAE.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 16. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 16. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA 22.11.2018 r. FDA 23.08.2018 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Takhzyro jest wskazany do stosowania w ramach rutynowej profilaktyki nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. <i>hereditary angioedema</i> , HAE) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych.
Status leku sierocego	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania

Źródło: ChPL Takhzyro

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Takhzyro jest wskazany do stosowania w ramach rutynowej profilaktyki nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*, HAE) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Dorośli i młodzież

Zalecana dawka początkowa to 300 mg lanadelumabu co 2 tygodnie. Zmniejszenie dawki do 300 mg lanadelumabu co 4 tygodnie można rozważyć u pacjentów, u których nastąpiło trwałe ustąpienie napadów w trakcie leczenia, w szczególności u tych z małą masą ciała.

U pacjentów o masie ciała mniejszej niż 40 kg można również rozważyć dawkę początkową 150 mg lanadelumabu co 2 tygodnie. U pacjentów, u których nastąpiło trwałe ustąpienie napadów w trakcie leczenia, można rozważyć zmniejszenie dawki do 150 mg lanadelumabu co 4 tygodnie.

Dzieci w wieku od 2 do mniej niż 12 lat

Zalecana dawka lanadelumabu u dzieci w wieku od 2 do mniej niż 12 lat zależy od masy ciała.

Pacjenci o masie ciała od 20 do mniej niż 40 kg, u których nastąpiło trwałe ustąpienie napadów, mogą nadal przyjmować tę samą dawkę po ukończeniu 12. roku życia.

Tab. 17. Zalecana dawka u dzieci w wieku od 2 do mniej niż 12 lat.

Masa ciała (kg)	Zalecana dawka początkowa	Dostosowanie dawki
Od 10 kg do mniej niż 20 kg	150 mg lanadelumabu co 4 tygodnie	U pacjentów, u których napady były niewystarczająco kontrolowane, można rozważyć zwiększenie dawki do 150 mg lanadelumabu co 3 tygodnie.
Od 20 kg do mniej niż 40 kg	150 mg lanadelumabu co 2 tygodnie	U pacjentów, u których nastąpiło trwałe ustąpienie napadów w trakcie leczenia, można rozważyć zmniejszenie dawki do 150 mg lanadelumabu co 4 tygodnie
40 kg lub więcej	300 mg lanadelumabu co 2 tygodnie	U pacjentów, u których nastąpiło trwałe ustąpienie napadów w trakcie leczenia, można rozważyć zmniejszenie dawki do 300 mg lanadelumabu co 4 tygodnie

3.1.4 Mechanizm działania

Lanadelumab to całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne (IgG1/łańcuch lekki κ). Lanadelumab hamuje czynną aktywność proteolityczną kalikreiny osoczowej. Zwiększona aktywność kalikreiny osoczowej prowadzi do napadów obrzęku naczynioruchowego u pacjentów z HAE poprzez proteolizę kininogenu o dużej masie cząsteczkowej (ang. *high-molecular-weight-kininogen*, HMWK), wskutek czego powstaje rozszczepiony HMWK (ang. *cleaved HMWK*, cHMWK) i bradykinina. Lanadelumab zapewnia stałą kontrolę aktywności kalikreiny osoczowej, a tym samym ogranicza wytwarzanie bradykininy u pacjentów z HAE.

3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.6 Przedawkowanie

Nie zgłaszano przypadków przedawkowania. Brak informacji umożliwiających identyfikację potencjalnych objawów przedmiotowych i podmiotowych przedawkowania. W razie wystąpienia objawów zaleca się leczenie objawowe. Brak dostępnego antidotum.

3.1.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej (52,4%) obserwowanymi działaniami niepożądanymi związanymi z produktem leczniczym Takhzyro były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia i zasinienie w miejscu wstrzyknięcia. Spośród

tych reakcji w miejscu wstrzyknięcia 97% miało nasilenie łagodne, 90% ustąpiło w ciągu 1 dnia od wystąpienia, a mediana czasu trwania wynosiła 6 minut.

Zaobserwowano reakcję nadwrażliwości (łagodny i umiarkowany świąd, dyskomfort i mrowienie języka) (1,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tab. 18. podsumowano działania niepożądane obserwowane w badaniu HELP z udziałem 84 uczestników z HAE, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Takhzyro.

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych w Tab. 18. zdefiniowano, stosując następującą konwencję:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tab. 18. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania lanadelumabu.

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

*Nadwrażliwość obejmuje: świąd, dyskomfort i mrowienie języka.

**Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują: ból, rumień, zasinienie, dyskomfort, krwihak, krwotok, świąd, obrzęk, stwardnienie, parestezję, reakcję, uczucie ciepła, obrzęk i wysypkę.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Takhzyro w dawce 300 mg/2 ml oceniano w podgrupie 23 uczestników w wieku od 12 do mniej niż 18 lat w badaniu HELP i w rozszerzeniu badania HELP. W badaniu SPRING bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Takhzyro było także oceniane dla dawki 150 mg/1 ml u 21 uczestników w wieku od 2 do mniej niż 12 lat. Żaden z uczestników w wieku poniżej 3,5 lat nie otrzymywał lanadelumabu w badaniu.

Nie zidentyfikowano żadnych nowych działań niepożądanych. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa i tolerancji u dzieci i młodzieży były zgodne z ogólnymi wynikami badania dla wszystkich uczestników.

3.1.8 Kompetencje personelu

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

Przed wstrzyknięciem leku Takhzyro należy przeczytać ze zrozumieniem i przestrzegać instrukcji stosowania. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do fachowego personelu medycznego.

U pacjentów w wieku od 2 do mniej niż 12 lat wstrzyknięcia może dokonać członek personelu medycznego lub opiekun.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie produkt leczniczy Takhzyro[®], roztwór do wstrzykiwań, 300 mg x 1 ampułko-strzykawka, jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)”.

Do programu kwalifikowani są pacjenci, którzy spełniają następujące kryteria:

- rozpoznany dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE) typu I lub typu II;
- wiek od 12 roku życia;
- udokumentowane, częste występowanie ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego - minimum 12 ataków (brzuch, krtań, gardło) z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla lanadelumabu

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych o populację wymagającą wdrożenia leczenia profilaktycznego z udokumentowanym, częstym występowaniem ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego - minimum 2 ataki z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN.

W związku z powyższym, Takhzyro[®], roztwór do wstrzykiwań, 300 mg x 1 ampułko-strzykawka kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy jest zgodna

z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).

Wnioskodawca przewidział schemat podziału ryzyka (RSS) [REDACTED]

Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w Tab. 19. W Aneksie 1 przedstawiono założenia programu lekowego, w ramach którego zestawiono założenia dotyczące wnioskowanego wskazania.

Tab. 19. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	1228.0, Lanadelumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Tak [REDACTED]

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla lanadelumabu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania leku lanadelumab ze środków publicznych w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*, HAE) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych w ramach programu lekowego.

Lek będzie kwalifikowany do istniejącej grupy limitowej 1228.0, Lanadelumab.

Wnioskodawca wnosi o refundację w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują włączenie leku do istniejącej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Zgodnie z aktualną ustawą refundacyjną (art. 14 ustawy), lek mający udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego albo lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikuje się do kategorii odpłatności „bezpłatny” [Ustawa refundacyjna 2011].

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce a także wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii rutynowej w zapobieganiu nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego przedstawiono w Tab. 20.

Tab. 20. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii rutynowej w zapobieganiu nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Nr zlecenia	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa
24/2020	Takhzyro® (lanadelumab)	Rutynowe leczenie w zapobieganiu nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.	SRP 34/2020 Rada przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu Takhzyro® (lanadelumab). 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. W związku z wynikami kosztowymi analizy ekonomicznej, Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za niezasadne.	Rekomendacja nr 34/2020 Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Takhzyro® (lanadelumab). Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Takhzyro® (lanadelumab), we wnioskowanym wskazaniu.
128/2020	Takhzyro® (lanadelumab)	Wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1-inhibitora (ICD-10: D84.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej	ORP 152/2020 Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Takhzyro® (lanadelumab). Produkt leczniczy lanadelumab ma 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	Opinia 75/2020 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Takhzyro® (lanadelumab). Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Takhzyro® (lanadelumab). W dniu 15 czerwca Prezes Agencji wydał negatywną rekomendację dot. objęcia refundacją produktu leczniczego Takhzyro (lanadelumab) w ramach programu lekowego we wskazaniu analogicznym do wnioskowanego. Głównym argumentem przemawiającym za niezasadnością objęcia refundacją produktu Takhzyro obok wątpliwości dotyczących efektów klinicznych była wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności oraz prognozowane obciążenie budżetu płatnika publicznego.

			<p>środków stosowanych off-label).</p> <p>W rozpatrywanym przypadku wobec nieskuteczności wszystkich dostępnych metod leczenia (z uwzględnieniem produktów refundowanych) brak jest technologii alternatywnej rozumianej jako aktywne leczenie.</p>	<p>Dodatkowo należy zaznaczyć, że finansowanie produktu w ramach RDTL zakłada podawanie go przez 3 miesiące, natomiast lanadelumab jest produktem leczniczym podawanym w horyzoncie dożywnym. Mając na uwadze powyższe zastrzeżenia wynikające z procesu oceny przedmiotowej technologii medycznej oraz kwestie formalne, nie jest zasadne pozytywne zaopiniowanie przedmiotowego wniosku.</p>
Wykaz TLK 26.08.2021 r.	Takhzyro® (lanadelumab)	W ramach rutynowej profilaktyki nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych.	-	-

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla lanadelumabu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 14.03.2024 r.):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmsg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <http://www.hsrhc.nihr.ac.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/> eFrancja - <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> oraz <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21. Rekomendacje refundacyjne dla lanadelumabu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2019 (Wielka Brytania)	Pozytywne warunkowe	Lanadelumab jest zalecany jako opcja zapobiegania nawracającym napadom dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób w wieku 12 lat i starszych, tylko jeśli:

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> • kwalifikują się do profilaktycznego leczenia inhibitorem C1-esterazy (C1-INH) zgodnie z polityką NHS England dotyczącą zlecenia leczenia, co oznacza, że mają 2 lub więcej klinicznie istotnych ataków (zgodnie z definicją w zasadach) tygodniowo przez 8 tygodni pomimo doustnej profilaktyki lub terapia doustna jest przeciwwskazana lub nietolerowana • stosuje się najniższą częstotliwość dawkowania lanadelumabu zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, tj. gdy stan chorobowy znajduje się w fazie stabilnej, wolnej od ataków oraz • podmiot odpowiedzialny dostarczy lanadelumab zgodnie z umową handlową.
SMC 2019 (Szkocja)	Pozytywne warunkowe	Do rutynowego zapobiegania nawracającym napadom dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych. Terapia jest rekomendowana w ograniczonej populacji: pacjenci z HAE typu I lub II, którzy w innym przypadku byłiby rozważani do długoterminowego leczenia profilaktycznego inhibitorem C1-esterazy.
AWMSG 2018 (Walia)	Odstąpiono od oceny	Odstąpiono od oceny ze względu na przeprowadzoną ocenę NICE.
NCPE 2020 (Irlandia)	Negatywna	NCPE zaleca, aby lanadelumab nie był refundowany, chyba że można poprawić efektywność kosztową w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia.
HAS 2019 (Francja)	Pozytywna	Komisja HAS wydała pozytywną opinię w sprawie włączenia produktu leczniczego Takhzyro® w ramach leków finansowanych we wskazaniu do rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających, ciężkich ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dzieci i dorosłych w wieku ≥ 12 lat po niepowodzeniu leczenia I rzutu przez 3-6 miesięcy.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Zorginstituutnederland 2023 (Holandia)	Pozytywna	Holenderski Instytut Opieki Zdrowotnej zbadał, czy lek lanadelumab (Takhzyro®) można włączyć do systemu refundacji leków (GVS). Lek kwalifikuje się do refundacji od chwili uwzględnienia go w GVS. Lanadelumab stosuje się w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom HAE u pacjentów w wieku od 12 lat. Instytut Opieki Zdrowotnej rekomenduje Ministrowi Zdrowia, Opieki Społecznej i Sportu (VWS) umieszczenie lanadelumabu (Takhzyro®) w Załączniku 1B GVS.
G-BA 2021 (Niemcy)	Pozytywna	Lanadelumab (ponowna ocena leku sierocego po przekroczeniu limitu obrotu 50 mln EUR (dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, profilaktyka, ≥ 12 lat)). Takhzyro® stosuje się w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych.
PBS 2021 (Nowa Zelandia)	Pozytywna	PBAC zalecił umieszczenie lanadelumabu w profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u chorych w wieku ≥ 12 lat. PBAC, zauważając, że danazol nie jest już dostępny w Australii i że obecnie nie jest dostępna interwencja dla pacjentów z częstością napadów wynoszącą 8 miesięcznie lub mniej, uznał, że istnieje duże zapotrzebowanie kliniczne na skuteczne i tolerowane terapie profilaktyczne w przypadku tych HAE pacjenci.
CADTH 2019 (Kanada)	Pozytywne warunkowe	CDEC zaleca refundację lanadelumabu w rutynowym zapobieganiu napadom dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) tylko wtedy, gdy spełnione są następujące warunki. Kryteria włączenia: 1. Pacjent ma co najmniej 12 lat. 2. Diagnozę HAE typu I lub II stawia lekarz specjalista mający doświadczenie w diagnostyce HAE. 3. U pacjenta wystąpiły co najmniej trzy napady HAE w dowolnym czterotygodniowym okresie przed rozpoczęciem leczenia lanadelumabem, które wymagało zastosowania leczenia w postaci iniekcji. Kryteria odpowiedzi: 1. Ocenę odpowiedzi na leczenie należy przeprowadzić po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>2.Odpowiedź na leczenie definiuje się jako zmniejszenie liczby napadów HAE, w przypadku których zastosowano ostre leczenie w postaci iniekcji w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia, w porównaniu do odsetka napadów obserwowanych przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>3. Po wstępnej trzymiesięcznej ocenie pacjentów należy co 6 miesięcy oceniać pod kątem odpowiedzi.</p> <p>4.Ciągłą odpowiedź definiuje się jako brak wzrostu liczby napadów HAE, w przypadku których zastosowano ostre leczenie w postaci iniekcji, w porównaniu z liczbą napadów obserwowanych przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>Kryteria przerwania leczenia:</p> <p>1. Leczenie należy przerwać u pacjentów, u których odpowiedź jest niewystarczająca lub brak odpowiedzi, zdefiniowany w następujący sposób: nieodpowiednia odpowiedź: brak zmniejszenia liczby napadów HAE, w przypadku których zastosowano ostre leczenie w postaci iniekcji w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia; utrata odpowiedzi: wzrost obserwowanej liczby napadów HAE, w przypadku których zastosowano ostre leczenie w postaci iniekcji przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>Warunki przepisywania terapii:</p> <p>1. Pacjent musi pozostawać pod opieką specjalisty doświadczonego w diagnostyce i leczeniu pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p>2. Nie należy stosować w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w długotrwałym leczeniu profilaktycznym obrzęku naczynioruchowego (np. C1-INH).</p> <p>3. Dawki lanadelumabu nie należy zwiększać do więcej niż 300 mg co dwa tygodnie w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub utraty odpowiedzi.</p> <p>Warunki cenowe: 1. Obniżona cena</p>

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2023].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): *Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię* [AOTMiT 2016].

Mając na uwadze powyższe, w poniżej przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię.

Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających ataków HAE polega na stałym i regularnym podawaniu leków w celu zapobiegania napadom HAE zagrażającym życiu pacjentów. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej, zarówno polskimi, jak i zagranicznymi, w ramach postępowania pierwszego wyboru stosowany jest osoczopochodny C1-INH (pdC1-INH), lanadelumab oraz berotralstat, natomiast jako leki drugiego wyboru zaleca się zastosowanie androgenów, a w dalszej kolejności leczenie antyfibrynolityczne [PTD i PTA 2020; WAO/EAACI 2022; UKDC 2024; I/CHAG 2019].

W Polsce spośród leków stanowiących osoczopochodny koncentrat C1-INH finansowaniem ze środków publicznych objęty jest wyłącznie Berinert® w dawce 500 j.m. i 1500 j.m., jednak wyłącznie w celu przerwania ostrego, zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną [Obwieszczenie MZ], co jest zgodne z zakresem jego wskazań rejestracyjnych: leczenie i przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym [ChPL Berinert]. Dodatkowo lek ten może być podawany chorym jako element planowego postępowania przedzabiegowego (tj. zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród), w celu zapobiegania stanom ostrym dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego [Obwieszczenie MZ]. Berinert® w dawce 2000 j.m. oraz 3000 j.m. zarejestrowany jest do stosowania w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczyńioruchowego (HAE) u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1 - esterazy, jednak nie jest on finansowany w warunkach polskich w tym wskazaniu [ChPL Berinert*]. Berinert® był poddany ocenie przez AOTMiT w leczeniu zapobiegawczym chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego o ciężkim przebiegu. Finansowanie tego leku ze środków publicznych

rozpatrywano w ramach programu lekowego, otrzymał on pozytywną rekomendację [AOTMiT 36/2023, AOTMiT 33/2023]. Ponadto, produkt był poddany ocenie we wskazaniu zapobiegania napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u pacjentek z niedoborem inhibitora C1 - esterazy karmiących piersią. W tym wskazaniu również była pozytywna rekomendacja [AOTMiT 123/2023, AOTMiT 124/2023].

Obecnie na terenie Unii Europejskiej do obrotu dopuszczony jest koncentrat C1-INH stosowany w rutynowym zapobieganiu napadom obrzęku naczynioruchowego: Cinryze® [ChPL Cinryze], jednak nie jest on finansowany w warunkach polskich, nie był również przedmiotem oceny przez AOTMiT. Ponadto, wskazanie rejestracyjne produktu Cinryze® jest w szczególności skierowane do pacjentów, którzy nie tolerują lub są niewystarczająco chronieni zapobiegawczym leczeniem doustnym, lub u chorych z nieodpowiednio prowadzonym leczeniem doraźnym ataków HAE [ChPL Cinryze].

Na terenie Unii Europejskiej do obrotu dopuszczony jest również berotralstat (Orladeyo®) stosowany w rutynowym zapobieganiu napadom obrzęku naczynioruchowego [ChPL Orladeyo], jednak nie jest on finansowany w warunkach polskich, nie był również przedmiotem oceny przez AOTMiT.

Ocenie przez AOTMiT poddano lek stosowany w długoterminowym zapobieganiu napadom HAE: należący do grupy androgenów Winstrol® (stanazolol). Należy podkreślić, że produkt ten nie posiada rejestracji na terenie Europy. Lek został zarejestrowany na terenie USA w 1962 roku, jednak jego aktualny status oznaczony jest jak „discontinued” [FDA 2019]. Finansowanie tego leku ze środków publicznych rozpatrywano w ramach procedury importu docelowego, jednak z uwagi na nieliczne i niskiej jakości dowody naukowe dotyczące skuteczności terapii nie otrzymał on pozytywnej rekomendacji [AOTMiT 41/2015, AOTMiT 66/2015]. Innym lekiem z grupy androgenów wymienianym przez wytyczne praktyki klinicznej i dopuszczonym do stosowania na terenie Polski jest danazol. Lek ten jest finansowany ze środków publicznych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz w leczeniu małopłytkowości autoimmunizacyjnej odpornej na leczenie i zespołu mielodysplastycznego [Obwieszczenie MZ], jednak zakres wskazań rejestracyjnych nie obejmuje dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [ChPL Danazol Polfarmex]. Należy również podkreślić, że zgodnie z danymi literaturowymi danazol powinien być stosowany pod ścisłą kontrolą lekarską ze względu na liczne działania niepożądane i możliwość interakcji z innymi lekami, nie należy go również podawać dzieciom, kobietom w ciąży, pacjentom z chorobami nowotworowymi (nowotworami hormonozależnymi piersi, prostaty), w zespole nerczycowym czy osobom z upośledzoną funkcją wątroby [Piotrowicz-Wójcik 2018].

W przypadku leku antyfibrynolitycznego, jakim jest kwas traneksamowy, nie jest on finansowany ze środków publicznych w jakimkolwiek wskazaniu [Obwieszczenie MZ]. Również zakres wskazań rejestracyjnych nie obejmuje dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [ChPL Exacyl]. Według danych literaturowych można rozważać go w rutynowym leczeniu zapobiegawczym ataków HAE u dzieci lub gdy inne leki są przeciwwskazane lub niedostępne [Piotrowicz-Wójcik 2018]. W polskich warunkach zatem zastosowanie androgenów lub leczenia antyfibrynolitycznego miałyby charakter postępowania poza zarejestrowanymi wskazaniami (off-label), a dodatkowo nie jest objęte refundacją.

Tab. 22. Podsumowanie informacji o potencjalnych komparatorach leku Takhzyro w długoterminowym rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków HAE.

Lek	Nazwa handlowa	Wskazanie rejestracyjne	Refundacja w warunkach polskich	Wskazanie refundacyjne	Komparator leku Takhzyro	Uzasadnienie
inhibitor C1-esterazy, ludzki	Beriner [®]	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy typu I i II (hereditary angioedema - HAE). Leczenie i przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym [ChPL Beriner]	TAK, jednak nie obejmuje wnioskowanego wskazania	Przerywanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtani lub jamę brzuszną. Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród)	NIE	Lek niezarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu Lek niefinansowany we wnioskowanym wskazaniu w Polsce
antyandrogeny np. danazol	Danazol Polfarmex [®]	Endometrioza: leczenie objawów związanych z endometriozą i (lub) zmniejszenie ognisk endometriozy. Danazol Polfarmex może być stosowany w skojarzeniu z leczeniem operacyjnym, a także jako jedyny lek, u pacjentek, u których inne leczenie jest nieskuteczne. Dysplazja włóknisto-torbielowata gruczołu sutkowego: objawowe leczenie nasilonego bólu i tkliwości uciskowej. Danazol Polfarmex powinien być stosowany tylko u pacjentów, u których inne leczenie było nieskuteczne lub niewskazane. [ChPL Danazol Polfarmex]	TAK, jednak nie obejmuje wnioskowanego wskazania	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, małoptykowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny	NIE	Lek niezarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu Lek niefinansowany we wnioskowanym wskazaniu w Polsce Lek zalecany z wytycznych klinicznych jako opcja terapeutyczna jedynie w przypadku braku dostępności innych leków (stosowany poza wskazaniem rejestracyjnym) Niskiej jakości dowody na skuteczność terapii Stosowanie leku związane z występowaniem szeregu działań niepożądanych, wymaga obserwacji lekarskiej

Jedyną technologią refundowaną w Polsce w rutynowym zapobieganiu napadom obrzęku naczynioruchowego jest obecnie lanadelumab, który jest przedmiotem tej analizy.

Lanadelumab refundowany jest w ramach programu lekowego wśród pacjentów z rozpoznaniem dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE) typu I lub typu II w wieku od 12 roku życia z udokumentowanym, częstym występowaniem ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego - minimum 12 ataków (brzuch, krtań, gardło) z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Celem tej analizy jest rozszerzenie wskazania refundacyjnego lanadelumabu w ramach programu lekowego B.122.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje należy wskazać, że wśród polskich pacjentów:

- z minimum 12 atakami, które występują w innym miejscu niż brzuch, krtań, gardło z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy oraz
- pacjentów z 2-11 atakami z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy

istnieje wciąż niezaspokojona potrzeba w zakresie rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ciężkich napadów choroby, gdyż nie są dostępne żadne opcje objęte finansowaniem w tym wskazaniu, a dodatkowo wspomniane przez wytyczne starsze, mniej skuteczne i obciążone licznymi działaniami niepożądanymi preparaty obejmujące androgeny i antyfibrynolityki nie mają rejestracji umożliwiającej ich zastosowanie we wspomnianej populacji (off-label).

W związku z powyższym właściwy komparator dla ocenianej interwencji stanowić będzie **brak rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów HAE**, co w badaniach klinicznych odpowiada placebo.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 23.

Tab. 23. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
Placebo	Brak rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów HAE.

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: *Przeгляд systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2023].*

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18.03.2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ] ustalono, że w chwili obecnej brak jest refundowanych technologii we wnioskowanym wskazaniu, co prowadzi do braku leczenia zapobiegawczego i stanowi niezaspokojoną potrzebę leczniczą pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite;
- liczba i ciężkość ataków HAE, w tym ataków wymagających leczenia ratunkowego;
- odpowiedź na leczenie;
- odsetek chorych bez ataków HAE;
- dni bez ataków HAE oraz czas do pierwszego ataku;
- liczba ataków HAE zagrażających życiu (z ang. *high-morbidity attacks*);
- jakość życia;

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- zdarzenia niepożądane.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączono poprawnie zaprojektowane, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (badania RCT, ang. *randomized controlled trial*) bezpośrednio porównujące lanadelumab z placebo lub (w przypadku braku ww. doniesień) badania obserwacyjne. Uwzględniano także opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych (tj. prace, w których przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych dokonało co najmniej dwoje badaczy) oraz opracowania dotyczące efektywności praktycznej, tj. badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie lanadelumabu w analizowanej populacji pacjentów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lanadelumabu Takhzyro® w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, a także ocena aspektów ekonomicznych (w zależności od wyników analizy klinicznej poprzez analizę efektywności kosztowej lub minimalizację kosztów) oraz wpływu na budżet związanych z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study type*) przedstawiono w Tab. 24.

Tab. 24. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> chorzy na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE) typu I lub typu II, w wieku ≥ 12 lat wymagający wdrożenia leczenia profilaktycznego; udokumentowane, częste występowanie ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego - minimum 2 ataki z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy (biorąc pod uwagę, że dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest zaliczany do chorób rzadkich, w przypadku których dane kliniczne są mocno ograniczone, to aby dodatkowo ich nie ograniczać, w ramach przeglądu systematycznego włączano badania oceniające populację ogólnie zdefiniowaną, tj. pacjentów z częstym występowaniem ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego w przeszłości, poszukując następnie wyników w podgrupie chorych zdefiniowanej szczegółowymi kryteriami programu lekowego odnośnie liczby i ciężkości objawów w danym okresie czasu).
Interwencja (I)	lanadelumab, <ul style="list-style-type: none"> 300 mg co 2 tyg. (ew. 300 mg co 4 tyg. u pacjentów z małą masą ciała, u których nastąpiło stabilne ustąpienie napadów w trakcie leczenia)
Komparator (C)	brak rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków/placebo
Efekty zdrowotne (O)	skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite; liczba i ciężkość ataków HAE, w tym ataków wymagających leczenia ratunkowego; odpowiedź na leczenie; odsetek chorych bez ataków HAE; dni bez ataków HAE oraz czas do pierwszego ataku; liczba ataków HAE zagrażających życiu (z ang. <i>high-morbidity attacks</i>); jakość życia;

	bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne. Opracowania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. Badania efektywności praktycznej: <ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Aneks 1. Program lekowy

LECZENIE ZAPOBIEGAWCZE CHORYCH Z NAWRACAJĄCYMI NAPADAMI DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO O CIĘŻKIM PRZEBIEGU (ICD-10: D84.1)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych-Sekcja ds. Zespołów Autozapalnych i Obrzęku Naczynioruchowego (dalej jako Zespół Koordynacyjny), powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji Do programu kwalifikowani są pacjenci, którzy spełniają następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznany dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE) typu I lub typu II wymagający wdrożenia leczenia profilaktycznego; 2) wiek od 12 roku życia; 3) udokumentowane, częste występowanie ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego - minimum 2 ataki z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy. 	<p>1. Dawkowanie lanadelumabu Dawka początkowa lanadelumabu to 300 mg podawane co 2 tygodnie.</p> <p>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.</p> <p>W razie nawrotu napadów dawka może być zwiększona do 300 mg co 2 tygodnie.</p> <p>Leczenie może być kontynuowane w warunkach domowych, jeśli lekarz i pacjent uznają to za właściwe.</p> <p>Do tego czasu Pacjent odbywa w ośrodku minimum cztery wizyty w odstępach zgodnych z dawkowaniem leku.</p> <p>Wizyty mają też na celu edukację pacjenta w zakresie administrowania leku – samodzielnego lub przez opiekuna prawnego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stężenie inhibitora C1 esterazy we krwi (co najmniej dwukrotny pomiar w odstępach minimum 4 tygodni); 2) aktywność inhibitora C1 esterazy we krwi – badanie wymagane gdy stężenie inhibitora C1 jest prawidłowe (co najmniej dwukrotny pomiar w odstępach minimum 4 tygodni); 3) stężenie składowej C4 dopełniacza (co najmniej dwukrotny pomiar w odstępach minimum 4 tygodni); 4) stężenie składowej C1q dopełniacza - badanie wymagane w przypadku ujemnego wywiadu rodzinnego (co najmniej dwukrotny pomiar w odstępach minimum 4 tygodni). Dotyczy pacjentów, u których pierwszy napad nastąpił powyżej 40 roku życia; 5) morfologia krwi; 6) badanie ogólne moczu; 7) czas kaolinowo-kefalinowy (APTT);

<p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci powyżej 12 roku życia, którzy byli leczeni skutecznie lanadelumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii (z wyjątkiem badań klinicznych), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>2. Kryteria wyłączenia Kryterium wyłączenia z leczenia lanadelumabem jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ciąża lub karmienie piersią - lekarz prowadzący w porozumieniu z Zespołem Koordynacyjnym może podjąć decyzję o kontynuacji leczenia w przypadkach gdy przerwanie leczenia będzie nieść ze sobą wyższe ryzyko działań niekorzystnych, niż kontynuacja leczenia; 2) podczas 6 miesięcznej terapii średnia miesięczna występowania zagrażających życiu ataków nie zmniejszyła się o co najmniej 50% w stosunku do średniej częstości ataków w półrocznym okresie poprzedzającym leczenie; 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lanadelumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą. <p>3. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>	<p>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.</p> <p>Pacjent otrzymuje leki dla celów terapii domowej w ośrodku prowadzącym terapię HAE danego pacjenta.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 8) oznaczenie INR; 9) oznaczenie poziomu: <ol style="list-style-type: none"> a) aminotransferazy asparaginowej (AspAT), b) aminotransferazy alaninowej (AlAT), c) bilirubiny całkowitej; 10) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym. <p>Wyniki badań przedstawione w punktach 1, 2, 3 i 4 mogą zostać pobrane z dokumentacji medycznej pacjenta.</p> <p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia Weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się, co 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii. Decyzję o przedłużeniu lub zakończeniu leczenia podejmuje Zespół Koordynacyjny, na podstawie uzupełnionej i udostępnionej w systemie elektronicznym karty monitorowania terapii, zawierającej wyniki badań:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi; 2) czas kaolinowo-kefalinowy (APTT); 3) aminotransferazy AspAT i ALAT, bilirubina całkowita; 4) oznaczenie INR; 5) ocena częstości występowania ataków z określeniem lokalizacji i ciężkości, w tym wymagających leczenia ratunkowego. <p>Badania wykonuje się co 6 miesięcy.</p>
--	---	---

<p>Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą lub karmieniem piersią.</p>		<p>Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia Zespół Koordynacyjny określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) częstość występowania ataków oraz ich ciężkość i lokalizację, b) konieczność wdrożenia leczenia ratunkowego. <p>Dane gromadzone są w systemie elektronicznym i analizowane przez Zespół Koordynacyjny, który podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej świadczeniobiorcy danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym rejestrze dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ - w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt. 2 (częstość występowania ataków wraz z ich lokalizacją, konieczność wdrożenia leczenia ratunkowego), z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	---

Spis rysunków

Rys. 1. Zaburzenia kaskady krzepnięcia, układu dopełniacza i aktywacji bradykininy w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym.	11
Rys. 2. Algorytm postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia niedoboru inhibitora C1 dopełniacza jako przyczyny obrzęku naczynioruchowego.....	14
Rys. 3. Postępowanie z chorym z klinicznym podejrzeniem HAE i dodatnim wywiadem rodzinnym.	16
Rys. 4. Postępowanie z chorymi z klinicznym podejrzeniem HAE i ujemnym wywiadem rodzinnym.	17

Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja obrzęków naczynioruchowych.	12
Tab. 2. Stężenie składowych dopełniacza w poszczególnych typach obrzęku naczynioruchowego.	15
Tab. 3. Częstość występowania ataków HAE (typu I).	19
Tab. 4. Częstość występowania ataków HAE w trakcie rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków obrzęku naczynioruchowego.	19
Tab. 5. Rozpowszechnienia HAE w populacjach państw europejskich.	21
Tab. 6. Dane NFZ dotyczące populacji pacjentów ze wskazaniem D84.1.	22
Tab. 7. Liczba chorych na HAE w Polsce.	23
Tab. 8. Udział chorych objawowych wśród polskich chorych na HAE.	24
Tab. 9. Oszacowanie liczebności populacji docelowej.	24
Tab. 10. Skorygowana liczba pacjentów kwalifikujących się do włączenia do wnioskowanego programu lekowego.	25
Tab. 11. Zalecenia dotyczące wdrożenia rutynowego leczenia zachowawczego nawracających ataków HAE.	28
Tab. 12. Preparaty stosowane w leczeniu dziedzicznego obrzęku ruchowego.	29
Tab. 13. Finansowanie terapii w HAE (wg Obwieszczenia MZ z dnia z dnia 18 marca 2024).	32
Tab. 14. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dotyczącej profilaktycznego leczenia HAE.	34
Tab. 15. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	41
Tab. 16. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	42
Tab. 17. Zalecana dawka u dzieci w wieku od 2 do mniej niż 12 lat.	43
Tab. 18. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania lanadelumabu.	44
Tab. 19. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.	46
Tab. 20. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii rutynowej w zapobieganiu nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.	47
Tab. 21. Rekomendacje refundacyjne dla lanadelumabu.	48
Tab. 22. Podsumowanie informacji o potencjalnych komparatorach leku Takhzyro w długoterminowym rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków HAE.	54
Tab. 23. Zestawienie wybranych komparatorów.	55
Tab. 24. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	59

Bibliografia

- AOTMiT 123/2023** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2023 z dnia 23 października 2023 roku. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/119/SRP/U_42_298_231_02023_s_123_Berinert_import.pdf [Dostęp: 19.03.2024r.]
- AOTMiT 124/2023** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Rekomendacja nr 124/2023 z dnia 22 listopada 2023 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/119/REK/RP_nr_124_2023_Berinert_BIP.pdf [Dostęp: 19.03.2024r.]
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> [Dostęp: 01.10.2020].
- AOTMiT 33/2023** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Rekomendacja nr 33/2023 z dnia 31 marca 2023 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/130/REK/2023_03_31_BP_RP_nr_33_2023_Berinert_Publikacja_BIP_REOPTR.pdf [Dostęp: 19.03.2024r.]
- AOTMiT 34/2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2020 z dnia 8 czerwca 2020 roku. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/024/SRP/U_23_170_20_0608_s_34_Takhzyro_lanadelumab_w_ref.pdf [Dostęp: 19.03.2024r.]
- AOTMiT 34/2020a** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Rekomendacja nr 34/2020 z dnia 15 czerwca 2020 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/024/REK/rp_34_2020_takzyro.pdf [Dostęp: 19.03.2024r.]
- AOTMiT 36/2023** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2023 z dnia 27 marca 2023 roku. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/130/SRP/U_13_79_270_32023_s_36_Berinert%203000_Berinert%202000_w%20ref_zacz_REOPTR.pdf [Dostęp: 19.03.2024r.]
- AOTMiT 41/2015** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Rekomendacja nr 41/2015 z dnia 7 maja 2015 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/061/REK/RP_41_2015_Winstrol.pdf [Dostęp: 19.03.2024r.]
- AOTMiT 66/2015** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2015 z dnia 7 maja 2015 roku. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/061/SRP/U_15_166_150_507_stanowisko_66_Winstrol_31e_39.pdf [Dostęp: 19.03.2024r.]
- APD Firazyr 2015** Analiza Problemu Decyzyjnego. Firazyr (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/003/AW/003_AW_2_OT_4350_3_APD_%20Firazyr_HAE_2015.03.13.pdf [Dostęp: 19.03.2024r.]
- APD Takhzyro 2020** Analiza Problemu Decyzyjnego. Takhzyro (lanadelumab) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/024/AW/takhzyro_apd_v_1.1.pdf [Dostęp: 19.03.2024r.]

ASCIA 2022 Agostoni, A., Aygoren-Pursun, E., Binkley, K.E., Blanch, A., Bork, K., Bouillet, L., ... Zingale, L. (2004). Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 114 (3 Suppl), S51-131.

AWA Berinert 2023 Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Berinert (inhibitor C1-esterazy, ludzki). Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.69.2023
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/130/AWA/OT.4231.69.2022_AWA_Berinert_BIP_REOPTR.pdf [Dostęp: 19.03.2024r.]

AWA Firazyr 2015 Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Firazyr (ikatybant) we wskazaniu: leczenie ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTMiT-OT-4350-3/2015
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/003/AWA/003_AWA_OT-4350-3_Firazyr_HAE_13.03.2015.pdf [Dostęp: 19.03.2024r.]

AWMSG 2018 All Wales Medicines Strategy Group. Lanadelumab (Takhzyro®). Reference No. 2884. 19/12/2018.
<https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/lanadelumab-takhzyro/> [Dostęp: 19.03.2024 r.]

Aygören-Pürsün 2018 Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):73.

Banerji 2018a Banerji A, Li Y, Busse P, Busse P, Riedl MA, Holtzman NS, Li HH, Davis-Lorton M, Bernstein JA, Frank M, Castaldo AJ, Long J, Zuraw B, Lumry W, Christiansen S. Hereditary angioedema from the patient's perspective: A follow-up patient survey. *Allergy Asthma Proc* 2018; 39(3):212-223.

Bernstein 2018 Bernstein A. Severity of hereditary angioedema, prevalence and diagnostic considerations. *Am J Manag Care* 2018;24(14 Suppl):S292-S298.

Bygum 2009 Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol.* 2009;161(5):1153-8.

Bygum 2014 Bygum A. Hereditary angioedema - consequences of a new treatment paradigm in Denmark. *Acta Derm Venereol* (2014) 94:436-41.

Bygum 2017 Bygum A, Busse P, Caballero T, Maurer M. Disease Severity, Activity, Impact, and Control and How to Assess Them in Patients with Hereditary Angioedema. *Front Med (Lausanne).* 2017 Dec 4;4:212

CADTH 2019 CADTH. LANADELUMAB(Takhzyro –SHIRE PHARMA CANADA ULC). November 2019. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0618%20Takhzyro%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20November%2022%2C%202019_for%20posting.pdf [Dostęp: 19.03.2024 r.]

ChPL Berinert Charakterystyka produktu Leczniczego Berinert w dawce 500 j.m. i 1500 j.m. Rejestr Produktów leczniczych. <https://rejesty.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/33880/characteristic> [Dostęp: 19.03.2024r.]

ChPL Berinert* Charakterystyka produktu Leczniczego Berinert w dawce 2000 j.m. i 3000 j.m.. Rejestr Produktów leczniczych. <https://rejesty.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/38369/characteristic> [Dostęp: 19.03.2024r.]

ChPL Cinryze	Charakterystyka produktu Leczniczego Cinryze. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/cinryze-epar-product-information_pl.pdf [Dostęp: 19.03.2024r.]
ChPL Danazol Polfarmex	Charakterystyka produktu Leczniczego Danazol Polfarmex. Rejestr Produktów leczniczych. https://rejesty.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [Dostęp: 19.03.2024r.]
ChPL Exacyl	Charakterystyka produktu Leczniczego Exacyl. Rejestr Produktów leczniczych. https://rejesty.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [Dostęp: 19.03.2024r.]
ChPL Firazyr	Charakterystyka produktu Leczniczego Firazyr. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/firazyr-epar-product-information_pl.pdf [Dostęp: 19.03.2024r.]
ChPL Icatibant Accord	Charakterystyka produktu Leczniczego Icatibant Accord. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/icatibant-accord-epar-product-information_pl.pdf [Dostęp: 19.03.2024r.]
ChPL Orladeyo	Charakterystyka produktu Leczniczego Orladeyo. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/orladeyo-epar-product-information_pl.pdf [Dostęp: 19.03.2024r.]
ChPL Ruconest	Charakterystyka produktu Leczniczego Ruconest. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ruconest-epar-product-information_pl.pdf [Dostęp: 19.03.2024r.]
ChPL Takhzyro	Charakterystyka produktu leczniczego Takhzyro. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/takhzyro [Dostęp: 15.03.2024r.]
Czarnobilsk a 2017	Czarnobilska E, Bulanda M, Podgrajny I, Czarnobilska M, Klimaszewska-Rembiasz M. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy u dzieci . Przegląd Lekarski 2017; 74(11):616-620.
EC 2022	Jens Greve, Tamar Kinaciyani, Marcus Maurer, Barbara Dillenburger, Andreas Recke, Clemens Schöff. Expert consensus on prophylactic treatment of hereditary angioedema. <i>Allergo J Int</i> (2022) 31:233-242
EMA 2012	European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012;EMA/CHMP/703715/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137127.pdf
EPAR 2018	European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report. EMA/809232/2018. 22 November 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/takhzyro-epar-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf [Dostęp: 15.03.2024r.]
EPAR 2018a	European Medicines Agency. Assessment report. Takhzyro. EMA/794314/2018. 18 October 2018. https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/takhzyro-epar-public-assessment-report_en.pdf [Dostęp: 15.03.2024r.]
ESID & ERN RITA 2020	Brodzki N, Frazer-Abel A, Grumach AS, Kirschfink M, Litzman J, Perez E, Seppänen MRJ, Sullivan KE, Jolles S. European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency,

- Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. *J Clin Immunol.* 2020 May;40(4):576-591.
- FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018.
- FDA 2019a** Food and Drug Administration. FDA Approved Drug Products. WINSTROL (STANZOLOL).
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=012885> [Dostęp: 19.03.2024r.]
- FDA Berinert** Food and Drug Administration. Berinert.
<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/berinert> [Dostęp: 19.03.2024r.]
- FDA Cinryze** Food and Drug Administration. Cinryze.
<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/cinryze> [Dostęp: 19.03.2024r.]
- FDA Firazyr** Food and Drug Administration. Firazyr.
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> [Dostęp: 19.03.2024r.]
- FDA Haegarda** Food and Drug Administration. Cinryze.
<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/haegarda> [Dostęp: 19.03.2024r.]
- FDA Kalbitor** Food and Drug Administration. Kalbitor.
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> [Dostęp: 19.03.2024r.]
- FDA Orladeyo** Food and Drug Administration. Orladeyo.
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> [Dostęp: 19.03.2024r.]
- FDA Ruconest** Food and Drug Administration. Cinryze.
<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/ruconest> [Dostęp: 19.03.2024r.]
- FDA Takhzyro** Food and Drug Administration. Takhzyro (lanadelumab-flyo).
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> [Dostęp: 19.03.2024r.]
- FNCA 2015** Bouillet L, Lehmann A, Gompel A, Boccon-Gibod I, Launay D, Fain O; CREAK. Traitements des angioœdèmes héréditaires : recommandations du centre de référence national des angioœdèmes (consensus 2014 de Bordeaux) [Hereditary angioedema treatments: Recommendations from the French national center for angioedema (Bordeaux consensus 2014)]. *Presse Med.* 2015 May;44(5):526-32. French.
- Fouche 2014** Fouche AS, Saunders EFH, Craig T. Depression and anxiety in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112(4):371-5.
- G-BA 2021** Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/688/> [Dostęp: 19.03.2024 r.]

- Gomide 2013** Gomide MA, Toledo E, Valle SO, Campos RA, França AT, Gomez NP, Andrade HF Jr, Caballero T, Grumach AS. Hereditary angioedema: quality of life in Brazilian patients. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;68 (1): 81-83
- GSA 2019** Konrad Bork, Emel Aygören-Pürsün, Murat Bas, Tilo Biedermann, Jens Greve, Karin Hartmann, Markus Magerl, Inmaculada Martinez-Saguer, Marcus Maurer, Hagen Ott, Lucia Schauf, Petra Staubach, Bettina Wed. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. German Society for Angioedema. German Society for Internal Medicine. German Society for Otorhinolaryngology. German Society for Allergology and Clinical Immunology. German Society for Child and Adolescent Medicine. German Dermatological Society. German Society for Pediatric. German Association of ENT Surgeons and the German HAE Patient Association Allergology and Environmental Medicine. *Allergo J Int* (2019) 28:16-29
- HAIWG 2014** Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, Caballero T, Farkas H, Grumach A, Kaplan AP, Riedl MA, Triggiani M, Zanichelli A, Zuraw B; HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602-16.
- HAS 2019** Haute Autorite de Sante. Décision n° 2019.0002/DC/SEESP du 9 janvier 2019 du collège de la Haute Autorité de santé constatant l'impact significatif du produit Takhzyro (lanadelumab) sur les dépenses de l'assurance maladie.
https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2900785/fr/decision-n-2019-0002/dc/seesp-du-9-janvier-2019-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-constatant-l-impact-significatif-du-produit-takhzyro-lanadelumab-sur-les-depenses-de-l-assurance-maladie [Dostęp: 19.03.2024 r.]
- I/CHAG 2019** Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, Keith P, Lacuesta G, Wasserman S, Yang B, Aygören-Pürsün E, Bernstein J, Bork K, Caballero T, Cicardi M, Craig T, Farkas H, Grumach A, Katelaris C, Longhurst H, Riedl M, Zuraw B, Berger M, Boursiquot JN, Boysen H, Castaldo A, Chapdelaine H, Connors L, Fu L, Goodyear D, Haynes A, Kamra P, Kim H, Lang-Robertson K, Leith E, McCusker C, Moote B, O'Keefe A, Othman I, Poon MC, Ritchie B, St-Pierre C, Stark D, Tsai E. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019 Nov 25;15:72.
- IC 2017** Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, Germenis AE, Grumach AS, Luczay A, Varga L, Zanichelli A; HAWK. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy*. 2017 Feb;72(2):300-313.
- JACR 2012** Horiuchi T, Ohi H, Ohsawa I, Fujita T, Matsushita M, Okada N, Seya T, Yamamoto T, Endo Y, Hatanaka M, Wakamiya N, Mizuno M, Nakao M, Okada H, Tsukamoto H, Matsumoto M, Inoue N, Nonaka M, Kinoshita T; Japanese Association for Complement Research. Guideline for hereditary angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research - secondary publication. *Allergol Int*. 2012 Dec;61(4):559-62.
- Jindal 2017** Jindal NL, Harniman E, Prior N, Perez-Fernandez E, Caballero T, Betschel S. Hereditary angioedema: health-related quality of life in Canadian patients as measured by the SF-36. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2017; 13:4 doi: 10.1186/s13223-016-0176-3. eCollection 2017.
- Kanepa 2023** Kanepa A, Nartisa I, Rots D, Gailite L, Farkas H, Kurjane N. National survey on clinical and genetic characteristics of patients with hereditary angioedema in Latvia. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2023 Apr 8;19(1):28.
- Lumry 2013** Lumry WR. Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Disease Progression in Hereditary Angioedema. *Am J Manag Care*. 2013;19:S103-S110.

- MAB 2016** Frank MM, Zuraw B, Banerji A, Bernstein JA, Craig T, Busse P, Christiansen S, Davis-Lorton M, Li HH, Lumry WR, Riedl M; US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board. Management of Children With Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. *Pediatrics*. 2016 Nov;138(5):e20160575.
- Mendivil 2021** Mendivil J, Murphy R, de la Cruz M, Janssen E, Boysen HB, Jain G, Aygören-Pürsün E, Hirji I, Devercelli G. Clinical characteristics and burden of illness in patients with hereditary angioedema: findings from a multinational patient survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Feb 18;16(1):94.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009 Jul 21;339:b2535. doi: 10.1136/bmj.b2535. PMID: 19622551; PMCID: PMC2714657.
- Muszyńska 2008** Muszyńska A, Janocha E, Fal AM. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy - patofizjologia, genetyka, objawy kliniczne. *Pol. Merk. Lek.* 2008; 25(145): 90-93.
- NCPE 2020** National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland. <https://www.ncpe.ie/lanadelumab-takhzyro/> [Dostęp: 19.03.2024 r.]
- NICE 2019** National Institute for Health and Care Excellence. Lanadelumab for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema. Technology appraisal guidance [TA606]. 16 October 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta606/resources/lanadelumab-for-preventing-recurrent-attacks-of-hereditary-angioedema-pdf-82608899683525> [Dostęp: 19.03.2024 r.]
- NMG 2014** Azzam R, Boutros J, Irani C. HEREDITARY ANGIOEDEMA: A Literature Review and National Management Guidelines. *J Med Liban*. 2015 Apr-Jun;63(2):97-101.
- Nordenfelt 2014** Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren CF, Lindfors A, Mallbris L, Björkander J. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(2):185-90.
- Nordenfelt 2016** Nordenfelt P, Nilsson M, Björkander J, Mallbris L, Lindfors A, Wahlgren CF. Hereditary Angioedema in Swedish Adults: Report From the National Cohort. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(4):540-5.
- Nowicka 2005** Nowicka E, Najberg E, Madaliński K, Gregorek H. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy - obraz kliniczny (rejestr warszawski). *Alergia Astma Immunologia* 2005; 10(1): 27-31.
- Nowicki 2018** Nowicki RJ. Obrzęk naczynioruchowy. W: Interna Szczeklika. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2018: 2182-2188.
- Obtułowicz 2000** Obtułowicz K, Madaliński K, Chorażykiewicz M, Kowalski ML: Hereditary angioedema in Poland: characteristics of 102 patients. *Central Europ J Immunol* 2000; 25(1): 7-10.
- Obtułowicz 2002** Obtułowicz K, Kapusta M, Obtułowicz A, Mazurkiewicz A. Niedobór inhibitora C1 esterazy. Postać wrodzona i nabyta. Objawy, problemy diagnostyczne i lecznicze. *Przegl. Lek.* 2002; 59(6):438-441.
- Obtułowicz 2005** Obtułowicz K, Obtułowicz P, Kapusta M. Hereditary angioedema (HAE) in patients with C1 inhibitor deficiency - Cracow register. *Postępy Dermatologii i Alergologii* 2005; XXII (1): 23-28.
- Obtułowicz 2006** Obtułowicz K. Hereditary angioedema (HAE) w Polsce. Diagnostyka, rejestr i ośrodki leczenia. *Alergologia. Immunologia*. 2006; 3: 76-77.
- Obtułowicz 2009** Obtułowicz K, Porębski G, Stobiecki M. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1 inhibitora. Diagnostyka, leczenie oraz opieka medyczna nad chorymi w Polsce. *Alergologia Immunologia* 2009;6(3): 115-117.
- Obtułowicz 2016** Obtułowicz K. Current status of diagnosis, registry and management of hereditary angioedema (HAE) in Poland. *Alergologia Immunologia* 2016; 13(3-4): 19-21.

- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.
- Orphanet 2021** Orphanet Repost Series. Rare Diseases collection. List of rare diseases and synonyms: Listed in alphabetical order. January 2021.
https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf [Dostęp: 13.03.2024].
- PBS 2021** Pharmaceutical Benefits Scheme.
<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-07/files/lanadelumab-psd-july-2021.pdf> [Dostęp: 19.03.2024 r.]
- Piotrowicz-Wójcik 2018** Piotrowicz-Wójcik K, Stobiecki M, Obtulowicz K, Porębski G. Podsumowanie zaleceń postępowania we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym z niedoboru C1 inhibitora. *Alergia Astma Immunologia* 2018; 23(4): 199-204.
- Piotrowicz-Wójcik 2021** Piotrowicz-Wójcik K, Bulanda M, Juchacz A, Jamróz-Brzeska J, Gocki J, Kuziemski K, Pawłowicz R, Porebski G. Clinical Characteristics and Management of Angioedema Attacks in Polish Adult Patients with Hereditary Angioedema Due to C1-Inhibitor Deficiency. *J Clin Med.* 2021 Nov 29;10(23):5609.
- Porębski 2018** Porębski G, Gocki J, Juchacz A, Kucharczyk A, Matuszewski T, Olejniczak K, Sokolowska M, Stobiecki M, Trębas-Pietraś E, Obtulowicz K. Management of hereditary angioedema with C1 inhibitor-deficiency - consensus statement of the HAE Section of the Polish Society of Allergology. Part I: classification, pathophysiology, clinical symptoms, and diagnosis. *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology* 2018; 5(2): 98-108
- Psarros 2014** Psarros F, Koutsostathis N, Farmaki E, Speletas MG, Germenis AE. Hereditary angioedema in Greece: the first results of the greek hereditary angioedema registry. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;164:326-32.
- PTD i PTA 2020** Nowicki RJ, Grubska-Suchanek E, Porębski G, Kowalski ML, Jahnz-Różyk K, Matuszewski T, Rudnicka L, Kulus M, Barańska-Rybak W, Czajkowski R, Doniec Z, Kowalewski C, Kręcisz B, Lange M, Narbutt J, Olszewska M, Sokolowska-Wojdyło M, Szczerkowska-Dobosz A, Śpiewak R, Trzeciak M, Wilkowska A. Obrzęk naczynioruchowy. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) i Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA). *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology* 2020; 7, 3: 162-170
- Rijavec 2013** Rijavec M, Korošec P, Šilar M, Zidarn M, Miljković J, Košnik M. Hereditary angioedema nationwide study in Slovenia reveals four novel mutations in SERPING1 gene. *PLoS One.* 2013;8(2):e56712. doi: 10.1371/journal.pone.0056712.
- Roche 2005** Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, López-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94(4):498-503.
- Rozporządzenie MZ 2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Schöffl 2018** Schöffl C, Wiednig M, Koch L, Blagojevic D, Duschet P, Hawranek T, Kinaciyar T, Öllinger A, Aberer W. Hereditary angioedema in Austria: prevalence and regional peculiarities. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019 Apr;17(4):416-423.

SMC 2019 SMC Advice on new medicines. Lanadelumab300mg solution for injection (Takhzyro®). 8 November 2019. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4947/lanadelumab-takhzyro-final-november-2019-for-website.pdf> [Dostęp: 19.03.2024 r.]

Stobiecki 2016 Stobiecki M, Czarnobilska E, Obtulowicz K. Nabyty obrzęk naczynioruchowy - kliniczna charakterystyka chorych diagnozowanych w kierunku nabytego niedoboru C1 inhibitora w latach 2012-2016. *Przeegląd Lekarski* 2016;73; 12

Stray-Pedersen 2000 Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Froland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol.* 2000;20:477-85.

UKDC 2024 Yong PFK, Annals R, Diwakar L, Elkhalfi S, Gompels M, Jain R, Karim MY, Khan S, Metcalfe A, Noorani S, Steele C, Kiani-Alikhan S, Garcez T. Prophylaxis in hereditary angioedema: a United Kingdom Delphi consensus. *Clin Exp Immunol.* 2024 Mar 8:uxae020.

US HAEA 2020 Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, Craig T, Davis-Lorton M, Frank MM, Li HH, Lumry WR, Zuraw BL. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Jan;9(1):132-150.e3.

Ustawa refundacyjna 2011 Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (t.j. Dz. U. z 2023 r. poz. 826, 1733, 1938 i 2105.)

Van der Poorten 2023 Van der Poorten MM, Schrijvers R, Hermans C, Bartiaux M, Haerynck F, Lapeere H, Moutschen M, Michel O, Sabato V, Ebo DG, Van Gasse AL. Hereditary angioedema (HAE) in Belgium: results from a national survey. *Front Allergy.* 2023 May 26;4:1143897.

WAO/EAACI 2022 Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bara NA, Boccon-Gibod I, Bork K, Bouillet L, Boysen HB, Brodzki N, Busse PJ, Bygum A, Caballero T, Cancian M, Castaldo A, Cohn DM, Csuka D, Farkas H, Gompels M, Gower R, Grumach AS, Guidos-Fogelbach G, Hide M, Kang HR, Kaplan AP, Katelaris C, Kiani-Alikhan S, Lei WT, Lockey R, Longhurst H, Lumry WR, MacGinnitie A, Malbran A, Martinez Saguier I, Matta JJ, Nast A, Nguyen D, Nieto-Martinez SA, Pawankar R, Peter J, Porebski G, Prior N, Reshef A, Riedl M, Ritchie B, Rafique Sheikh F, Smith WB, Spaeth PJ, Stobiecki M, Toubi E, Varga LA, Weller K, Zanichelli A, Zhi Y, Zuraw B, Craig T. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy.* 2022 Jul;77(7):1961-1990.

Yong 2023 Yong PFK, Coulter T, El-Shanawany T, Garcez T, Hackett S, Jain R, Kiani-Alikhan S, Manson A, Noorani S, Stroud C, Symons C, Sargur R, Steele C, Alachkar H, Anantharachagan A, Arkwright PD, Bernatoniene J, Bhole M, Brown L, Buckland M, Burns S, Chopra C, Darroch J, Drewe E, Edmonds J, Ekbote A, Elkhalfi S, Goddard S, Grosse-Kreul D, Gurugama P, Hague R, Herriot R, Herwadkar A, Hughes SM, Jones L, Lear S, McDermott E, Kham Murng SH, Price A, Redenbaugh V, Richter A, Riordan A, Shackley F, Stichbury J, Springett D, Tarzi MD, Thomas M, Vijayadurai P, Worth A. A National Survey of Hereditary Angioedema and Acquired C1 Inhibitor Deficiency in the United Kingdom. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023 Aug;11(8):2476-2483.

Zanichelli 2015 Zanichelli A, Arcoleo F, Barca MP, Borrelli P, Bova M, Cancian M, Cicardi M, Cillari E, De Carolis C, De Pasquale T, Del Corso I, Di Rocco PC, Guarino MD, Massaro I, Minale P, Montinaro V, Neri S, Perricone R, Pucci S, Quattrocchi P, Rossi O, Triggiani M, Zanierato G, Zoli A. A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:11.

Zanichelli 2017 Zanichelli A, Azin GM, Wu MA, Suffritti C, Maggioni L, Caccia S, Perego F, Vacchini R, Cicardi M. Diagnosis, Course, and Management of Angioedema in Patients With

Acquired C1-Inhibitor Deficiency. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(5):1307-1313.

Zorginstituut
nederland
2023

Zorginstituut Nederland.

<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/04/28/gvs-advies-lanadelumab-takhyzo> [Dostęp: 19.03.2024 r.]