



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Takhzyro (lanadelumab)
w ramach programu lekowego
„Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi
napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego
o ciężkim przebiegu (ICD-10 D84.1)”

Analiza weryfikacyjna

nr OT.423.1.47.2024

Data ukończenia: 4.09.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Takeda Pharma sp. z o.o.).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Takeda Pharma sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
ASMR	kliniczna wartość dodana leku (fr. Amélioration du service medical rendu)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
bd	brak danych
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Der Gemeinsamer Bundesausschuss
HAE	dziedziczny (wrodzony) obrzęk naczynioruchowy (ang. hereditary angioedema)
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
KK/KW	konsultant krajowy/a / konsultant wojewódzki/a
LANA	lanadelumab
LY	lata życia (ang. life years)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N/O	nie osiągnięto
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ORR	odpowiedź na leczenie (ORR, ang. overall response rate)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – Australia
PKB	produkt krajowy brutto

PL	program lekowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2023 r., poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2023 r., poz. 2345)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAE	zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji (UoR)	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146).
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZN	Zorginstituutnederland

Spis treści

1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	10
3.2. Problem zdrowotny	11
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	12
3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ	12
3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych	12
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	16
3.5. Refundowane technologie medyczne	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	17
4. Ocena analizy klinicznej	18
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	18
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	18
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	19
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	19
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	24
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności dla lanadelumabu w badaniach pierwotnych	24
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla lanadelumabu w badaniach pierwotnych	28
4.2.1.3. Wyniki badań rzeczywistej praktyki klinicznej	29
4.2.1.4. Wyniki badań wtórnych	29
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	31
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	31
5. Ocena analizy ekonomicznej	33

5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	33
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	33
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	33
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	34
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	34
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	34
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	34
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	35
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	36
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	36
5.3.3.	Ocena walidacji	36
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	36
6.	Ocena analizy wpływu na budżet	37
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	37
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	37
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	37
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	38
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	39
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	40
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	40
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	41
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	42
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	43
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	46
10.	Kluczowe informacje i wnioski	47
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	51
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	52
13.	Źródła	53
14.	Załączniki	56
14.1.	Zestawienie produktów leczniczych refundowanych w przedmiotowym wskazaniu	56

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 26.07.2024 r.
PLR.4500.1112.2024.14.KKL

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Takhzyro (lanadelumab), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 1 amp.-strzyk., GTIN 00642621076103
-

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

- lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

- Proponowana cena zbytu netto:
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68, Irlandia

Wnioskodawca:

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 26.07.2024 r., znak PLR.4500.1112.2024.14.KKL (data wpływu do AOTMiT 26.07.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12.05.2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Takhzyro (lanadelumab), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 1 amp.-strzyk., GTIN 00642621076103, w ramach programu lekowego „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10 D84.1)”.

Dodatkowo Minister Zdrowia zwrócił się z prośbą o przygotowanie oszacowań własnych Agencji, jako dodatkowego scenariusza analizy wpływu na budżet, w ramach których zostanie oceniona kwestia zawężenia zaproponowanych w załączonym programie kryteriów kwalifikacji – jedynie do pacjentów z lokalizacjami ataków ograniczonymi do brzuch, krtań, gardło, narządy płciowe, twarz (w stosunku do obowiązującego aktualnie zapisu w tym zakresie: dodanie dwóch lokalizacji, tj. twarz i narządy płciowe). Minister prosi również o zajęcie stanowiska w kwestii dokonania takiego zawężenia kryteriów kwalifikacji do programu lekowego.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 13.08.2024 r. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 16.08.2024 r., natomiast 26.08.2024 r. zmienił zaproponowany RSS. 27.08.2024 r. wnioskodawca przekazał natomiast poprawioną analizę wpływu na budżet.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Takhzyro (lanadelumab) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, kwiecień 2024
- Analiza kliniczna. Takhzyro (lanadelumab) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, 2024
- Analiza ekonomiczna. Takhzyro (lanadelumab) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, kwiecień 2024
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Takhzyro (lanadelumab) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, kwiecień 2024
- Odpowiedź na pismo OT.423.1.47.2024.2.PG z dnia 13 sierpnia 2024 r. Takhzyro (lanadelumab) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, sierpień 2024

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Takhzyro, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 1 amp.-strzyk., GTIN 00642621076103
Kod ATC	B06AC05
Substancja czynna	lanadelumab
Droga podania	podskórna
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa to 300 mg lanadelumabu (LANA) co 2 tygodnie. Zmniejszenie dawki do 300 mg LANA 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 rozważyć dawkę początkową 150 mg LANA co 2 tygodnie. U pacjentów, u których nastąpiło trwałe ustąpienie napadów w trakcie leczenia, można rozważyć zmniejszenie dawki do 150 mg LANA co 4 tygodnie.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Lanadelumab to całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne (IgG1/łańcuch lekki κ). LANA 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. LANA zapewnia stałą kontrolę aktywności kalikreiny osoczowej, a tym samym ogranicza wytwarzanie bradykininy u pacjentów z HAE.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10 D84.1)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1) rozpoznany dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE) typu I lub typu II; 2) wiek od 12 roku życia; 3) udokumentowane, częste występowanie ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego – minimum 6 ataków z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy. 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.
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 (tj. ciąża lub karmienie piersią; 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; wystąpienie objawów nadwrażliwości na lanadelumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą).

Źródło: ChPL Takhzyro; projekt programu lekowego MZ

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej: 22.11.2018 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Rutynowa profilaktyka nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. hereditary angioedema, HAE) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych
Status leku sierociego	TAK (EU/3/15/1551)
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na stronie internetowej EMA.

Źródło: ChPL Takhzyro

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Takhzyro był dwukrotnie przedmiotem opinii Agencji, tj. w ramach wskazań:

- rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, w ramach programu lekowego (24/2020 ZLC w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT, BIP):
 - zarówno stanowisko Rady Przejrzystości (RP), jak i Prezesa Agencji było negatywne dla objęcia refundacją Takhzyro, ze względu na znaczne obciążenie płatnika publicznego oraz ograniczenia w zakresie analizy klinicznej, tj. dot. włączonej populacji docelowej i okresu obserwacji, które nie pozwalają na jednoznaczne przełożenie wyników na rzeczywistą sytuację kliniczną.
- wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1-inhibitora (ICD-10 D84.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL; 128/2020 ZLC w BIP AOTMiT):
 - zarówno stanowisko RP, jak i Prezesa Agencji było negatywne dla zasadności finansowania Takhzyro ze środków publicznych w ramach RDTL, podkreślając tożsame argumenty decyzji jak w przypadku zlecenia wspomnianego powyżej oraz zaznaczając, że wnioskowana technologia wymaga podawania w horyzoncie dożywotnym, a w ramach RDTL zakłada się podawanie ww. leku przez 3 miesiące.

Źródło: stanowisko RP nr 34/2020; rekomendacja Prezesa Agencji nr 34/2020; stanowisko RP nr 152/2020; rekomendacja Prezesa Agencji nr 75/2020

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w ramach istniejącego programu lekowego B.122
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	1228.0, Lanadelumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED] 3. [REDACTED]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Aktualnie w ramach programu lekowego B.122 refundowany jest lanadelumab (Takhzyro) w leczeniu zapobiegawczym chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu z **minimum 12 atakami (brzuch, krtań, gardło)** z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Celem niniejszego wniosku jest złagodzenie kryteriów włączenia, tj. **obniżenie liczby wymaganych ataków do 6 oraz usunięcie lokalizacji ataków.**

Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności prawidłowe. Treść wskazania zgodna z ostatecznie zweryfikowanymi analizami. Brak uwag do zaproponowanego RSS, jednak analitycy Agencji zwracają uwagę, że [REDACTED]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Dziedziczny (wrodzony) obrzęk naczynioruchowy (ang. hereditary angioedema, HAE) to obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej o podłożu genetycznym, 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. Związany jest głównie z niedoborem C1-inhibitora (C1INH). Leczenie obejmuje 2 odrębne strategie: działania zapobiegające atakom oraz leczenie ostrych epizodów.

Klasyfikacja i etiologia

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10, HAE figuruje jako D84.1 – zaburzenia układu dopełniacza – niedobór inhibitora esterazy C1 (C1-INH). Wyróżnia się dwa typy HAE związane z niedoborem C1-INH:

- HAE-1 (ang. hereditary angioedema type 1) – typu I związany z osoczowym niedoborem C1-INH (80-85% chorych), dziedziczenie autosomalne dominujące albo nowa mutacja, obrzęk pojawia się po urazie, zabiegu chirurgicznym lub stomatologicznym, w związku z toczącym się zakażeniem, w stresie emocjonalnym, po przyjęciu estrogenów lub leków z grupy ACEi, po nadużyciu alkoholu lub bez uchwytnej przyczyny;
- HAE-2 (ang. hereditary angioedema type 2) – typu II związany ze zmniejszoną aktywnością C1-INH (ok. 15% chorych), objawy podobne jak w typie 1, u większości chorych stwierdza się mutację genu SERPING1, stężenie endogennego C1-INH jest małe i jego zużywanie może być czynnikiem wyzwalającym napad choroby.

Wśród rzadko występujących typów HAE, związanych z prawidłowym C1-INH, wymienia się: HAE-FXII (ang. factor XII – hereditary angioedema) – związany z mutacją czynnika XII; HAE-ANG (ang. hereditary angioedema related to mutation in angiopoietin) – związany z mutacją genu dla angiopoetyny 1; HAE-PLG (ang. hereditary angioedema related to mutation in plasminogen) – związany z mutacją genu dla plazminogenu oraz HAE-UNK (ang. hereditary angioedema of unknown origin) – o nieznannej przyczynie, występuje rodzinnie, brak zidentyfikowanych zmian w zakresie mutacji typowych dla HAE.

Obraz kliniczny

Obrzęk naczynioruchowy może manifestować się w postaci różnych objawów. Charakteryzuje się głównie nawracającymi, bolesnymi i zagrażającymi życiu atakami obrzęku obejmującymi błonę śluzową lub skórę. Zażycie tkanki podskórnej prowadzi do niesymetrycznego zniekształcenia obrysów obwodowych części ciała, jak ręce i stopy, ale obrzęk może obejmować także twarz, szyję lub krocze. Szczególne niebezpieczeństwo dla życia chorego stanowią szybko narastające obrzęki języka, gardła, podniebienia miękkiego i krtani, wymagające intubacji, gdyż stanowi to najczęstszą przyczynę zgonu w tej grupie pacjentów. Każdy pacjent z napadem obrzęku obejmującym drogi oddechowe wymaga hospitalizacji.

Epidemiologia

Ze względu na częstotliwość występowania (1/50 tys. osób; ok. 2% wszystkich obrzęków naczynioruchowych), HAE jest chorobą rzadką, a nawet ultraradką. Widoczna jest przewaga płci żeńskiej.

Rokowanie

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.

Rokowanie w ostrym obrzęku naczynioruchowym zależy od tego czy zajęte zostały drogi oddechowe. Obrzęki w obrębie dróg oddechowych są szczególnie niebezpieczne i wiążą się z wysokim ryzykiem zgonu sięgającym w przypadku braku leczenia 30%. Szacuje się, że ok. 50% pacjentów z HAE doświadczy w swoim życiu przynajmniej jednego ataku z obrzękiem krtani. 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. Wczesne rozpoznanie i szybkie leczenie zapewniają bezpieczeństwo oraz poprawę jakości życia.

Źródło: wytyczne PTA_PTD 2020; artykuł z Rynku Zdrowia 2023 (rozmowa z KK w dz. alergologii); raport AOTMiT OT.422.64.2020

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem ICD-10 D84.1 w ostatnich latach. Populacja docelowa będzie zawężona kryteriami włączenia/wyłączenia do programu lekowego.

Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D84.1 wg danych NFZ

Rozpoznanie ICD-10	Lata						
	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
D84.1 >12 r.ż.	277	292	313	268	363	469	605
D84.1 ogółem	399	471	484	459	602	727	945

Liczba pacjentów w programie lekowym B.122

W ramach programu lekowego B.122 od 2022 roku refundowany jest lanadelumab. Jest to jedyny lek dostępny w ramach PL dla pacjentów z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu z minimum 12 atakami (brzuch, krtani, gardło) z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy (wskazanie węższe niż wnioskowane). Zgodnie z danymi NFZ w 2022 roku w programie leczonych było 18 osób, w 2023 roku leczonych było 53 pacjentów.

Tabela 5. Liczba pacjentów i koszt leczenia w programie B.122

Rok	Liczba pacjentów	Wartość rozliczonych świadczeń
2022	18	5 715 576,57 zł
2023	53	19 493 183,73 zł

3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi odnoszące się do liczebności populacji wnioskowanej.

Według Konsultant Krajowej w dziedzinie alergologii – prof. Jahnz-Różyk – obecna liczba chorych w Polsce zgodna ze wnioskowanym wskazaniem to 160 osób a liczba nowych zachorowań w ciągu roku wynosi ok. 15 przypadków. Ekspertka szacuje również, że blisko 90% z ww. grupy chorych to pacjenci z atakami HAE zlokalizowanymi w obrębie brzucha, krtani, gardła, narządów płciowych lub twarzy. Tożsame liczebności dla populacji polskiej przedstawia również Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii – prof. Gawlik.

Z kolei, ekspert Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) – dr Matuszewski – wskazuje, że liczebność pacjentów w przedmiotowym wskazaniu to ok. 150-170 chorych, z czego 60-80% stanowią pacjenci z atakami HAE zlokalizowanymi w obrębie brzucha, krtani, gardła, narządów płciowych lub twarzy.

Tabela 6. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie liczebności populacji wnioskowanej

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych we wnioskowanym wskazaniu, w Polsce	Zapadalność	Pacjenci, u których LANA byłby stosowany w wyniku refundacji	Źródło informacji
Leczenie zapobiegawcze chorych powyżej 12 r.ż. z nawracającymi napadami HAE typu I lub typu II, tj. min. 6 ataków z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy				
prof. Karina Jahnz-Różyk (KK w dz. alergologii)	ok. 160 chorych (uwzględnia także pacjentów obecnie leczonych w programie lekowym)	ok. 15 zachorowań na HAE bez względu na częstotliwość w grupie >12. r.ż.	100%	Kucharczyk A et al. Lanadelumab wykazuje wysoką skuteczność w zmniejszaniu częstości napadów obrzęku naczynioruchowego u pacjentów z ciężkim HAE w warunkach codziennej praktyki klinicznej. PEDIATR MED RODZ Vol. 19 No. 4, p. 334–342, 2023 Obtułowicz K. Current status of diagnosis, registry and management of hereditary angioedema (HAE) in Poland. Alergologia Immunologia 2016; 13(3-4): 19-21. Nordenfelt P, et al. Hereditary Angioedema in Swedish Adults: Report From the National Cohort. Acta Derm Venereol. 2016;96(4):540 -5. Szacunek własny
dr Tomasz Matuszewski (Przewodniczący Sekcji HAE PTA)	ok. 150-170 chorych (uwzględnia także pacjentów obecnie leczonych w programie lekowym)	ok. 1-5 zachorowań na HAE bez względu na częstotliwość w grupie >12. r.ż.	100%	Jw.
prof. Radosław Gawlik (KW w dz. alergologii)	160 (uwzględnia także pacjentów obecnie leczonych w programie lekowym) Wg opracowań RWE z Meksyku 1 chory na 50 000 mieszkańców, podobnie w USA	Ok. 20 zachorowań na HAE bez względu na częstotliwość w grupie >12 r.ż.	100%	Kucharczyk 2023 (400 pacjentów w Polsce) Obtułowicz 2016 (85% pacjentów powyżej 12 r.ż.) Nordenfelt 2016 (47% pacjentów z częstotliwością napadów 12 r.ż.) Szacunek własny dla liczby zachorowań
Leczenie zapobiegawcze z uwzględnieniem ograniczenia do lokalizacji ataków: w obrębie brzucha, krtani, gardła, narządów płciowych lub twarzy				
prof. Karina Jahnz-Różyk (KK w dz. alergologii)	ok. 90% pacjentów z grupy ogólnej (uwzględnionej powyżej)	-	100%	Szacunek własny
dr Tomasz Matuszewski (Przewodniczący Sekcji HAE PTA)	ok. 60-80% pacjentów z grupy ogólnej (uwzględnionej powyżej)	-	100%	Szacunek własny
prof. Radosław Gawlik (KW w dz. alergologii)	90% pacjentów z grupy powyżej w Polsce 77% w Meksyku	-	100%	Szacunek własny

HAE, dziedziczny obrzęk naczynioruchowy; KK/KW, Konsultant Krajowa/Wojewódzka; PTA, Polskie Towarzystwo Alergologiczne

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA)
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>)
- European Society for Immunodeficiencies and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ESID & ERN RITA)
- Australasia Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA)
- World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology (WAO/EAACI)
- US Hereditary Angioedema Association (HAEA)

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *hereditary angioedema, guidelines, management, recommendations, consensus, statement, treatment*. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.08.2024 r.

Do niniejszej analizy włączono najnowsze zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej opublikowane w ostatnich latach, tj. 2020-2024. Należy mieć na uwadze, że lanadelumab jest już refundowany w profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, a zmianie ulegają kryteria włączenia do programu lekowego. Odnaleziono polskie wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego i Polskiego Towarzystwa Alergicznego z 2020 roku oraz 5 rekomendacji zagranicznych (WAO/EAACI 2022, ESID & ERN RITA, ASCIA 2022, US HAEA 2020).

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, w ramach profilaktyki 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.

Odnalezione wytyczne nie odnoszą się do wymaganej liczby ataków i ich lokalizacji.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne krajowe	
PTD / PTA 2020 (Polska)	<p>W ostrym ataku obrzęku należy zastosować inhibitor składowej C1 dopełniacza (C1-INH). W tej grupie wyróżnia się preparaty osoczopochodne – pdC1-INH (Berinert) oraz rekombinowane – rhC1-INH (Ruconest).</p> <p>Alternatywą dla leczenia substytucyjnego jest stosowanie antagonisty receptora bradykininowego typu 2 (Firazyr).</p> <p>W przypadku braku wymienionych wyżej preparatów można zastosować w ostrym ataku obrzęku świeżo mrożone osocze.</p> <p>W profilaktyce lekiem pierwszego wyboru jest osoczopochodny C1-INH podawany podskórnie co 3–4 dni lub lanadelumab podawany podskórnie co 2 tygodnie.</p> <p>Alternatywą dla tej terapii długoterminowej jest stosowanie pochodnych androgenowych (danazol, stanazolol). Są one skuteczne w zapobieganiu ostrym napadom obrzęku u większości chorych z HAE-C1- -INH, lecz ich stosowanie ograniczają liczne działania niepożądane. Ponadto leki te nie mogą być podawane dzieciom oraz kobietom w ciąży i w czasie laktacji.</p> <p>Leki antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy) podaje się w przypadku przeciwwskazań lub braku dostępności innych leków. Preparaty te mogą być również stosowane u dzieci.</p> <p>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.</p> <p><i>Kategorie rekomendacji: bd</i></p>
Wytyczne zagraniczne	
WAO/EAACI 2022 (Świat)	<p><u>Długoterminowe leczenie profilaktyczne z HAE:</u></p> <p>Rekomenduje się, aby celem leczenia było osiągnięcie całkowitej kontroli choroby i normalizacja życia pacjentów (zgodność 100%, poziom dowodu D).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Rekomenduje się, aby podczas każdej wizyty oceniać pacjentów pod kątem długoterminowej profilaktyki, biorąc pod uwagę aktywność choroby, obciążenie i kontrolę, a także preferencje pacjenta (zgodność 96%, poziom dowodu D).</p> <p>Rekomenduje się stosowanie osoczopochodnego inhibitora C1 jako długoterminowej profilaktyki pierwszego rzutu (zgodność 87%, poziom dowodu A).</p> <p>Rekomenduje się stosowanie lanadelumabu jako długoterminowej profilaktyki pierwszego rzutu (zgodność 89%, (silna rekomendacja), poziom dowodu A).</p> <p>Rekomenduje się stosowanie berotralstatu jako długoterminowej profilaktyki pierwszego rzutu (zgodność 81%, poziom dowodu A).</p> <p>Zalecamy stosowanie androgenów wyłącznie w ramach długoterminowej profilaktyki drugiego rzutu (zgodność 89%, poziom dowodu C).</p> <p>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.</p> <p>Sugerujemy rutynowe monitorowanie wszystkich pacjentów stosujących długoterminową profilaktykę pod kątem aktywności choroby, jej skutków i kontroli, aby móc optymalizować dawki leczenia i wyniki leczenia (zgodność 98%, poziom dowodu A).</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u> <i>A - podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne wysokiej jakości; B. Randomizowane badanie kliniczne niższej jakości; C. Próba porównawcza z poważnymi ograniczeniami metodologicznymi (np. nie zaślepione, bardzo mała liczebność próby i brak randomizacji) lub duże retrospektywne badanie obserwacyjne, badanie otwarte, dane z rejestru; D. opinie ekspertów, dowody inne niż A–C.</i></p>
<p>ESID & ERN RITA 2020 (Europa)</p>	<p>Wśród dostępnych terapii zapobiegawczych wymienia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie substytucyjne inhibitorem C1-INH podawanym dożylnie - rutynowe leczenie zapobiegawcze u młodzieży i dorosłych C1-INH w podaniu podskórnym - leczenie zapobiegawcze lanadelumabem <p>Następujące terapie: kwas traneksamowy, androgeny, świeżo mrożone osocze nie są obecnie rekomendowane dostosowania, z wyjątkiem sytuacji, w których żadne lepsze opcje nie są dostępne.</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u> <i>bd</i></p>
<p>ASCIA 2022 (Australia i Nowa Zelandia)</p>	<p>Decyzję o podjęciu leczenia zapobiegawczego podejmuje się w oparciu o indywidualne czynniki każdego pacjenta jak np. częstość ataków, ciężkość i lokalizacja wcześniejszych obrzęków, obecność lub brak znanych czynników wywołujących ataki, koszty i potencjalna szkodliwość leczenia profilaktycznego.</p> <p>Do niedawna długoterminowe leczenie zapobiegawcze prowadzone było przy użyciu starszych preparatów doustnych (kwas traneksamowy, danazol, stanazolol), co związane było ze znaczącymi problemami, brakiem skuteczności lub działaniami niepożądanymi. Dla pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji użyteczną opcją jest C1-INH w podaniu dożylnym (Berinert i.v.) 2 razy w tygodniu, jakkolwiek u niektórych pacjentów mogą wystąpić problemy z dostępem żylnym i samodzielnym podaniem leku.</p> <p>Obecnie dostępne są również: C1-INH w podaniu podskórnym (Berinert s.c.) i lanadelumab (Takhzyro). Drogą podania najnowszych zarejestrowanych produktów leczniczych jest wstrzyknięcie podskórne, co ułatwia samodzielne stosowanie leków u większości lub wszystkich pacjentów poddanych odpowiedniemu przeszkoleniu. Istotnym elementem profilaktyki jest unikanie czynników wywołujących ataki HAE, tj.: stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny.</p>
<p>US HAEA 2020 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Decyzja o zastosowaniu długotrwałego leczenia profilaktycznego nie może opierać się na sztywnych kryteriach, lecz powinna uwzględniać potrzeby indywidualnego pacjenta (siła dowodu: mocny, jakość dowodu: wysoka dla HAE C1INH; niski dla HAE-niC1INH)</p> <p>Długoterminowe leczenie profilaktyczne HAE-C1INH powinno obejmować leki pierwszego rzutu (lanadelumab, IV C1INH lub SC C1INH). (siła dowodu: mocny, jakość dowodu: wysoka)</p> <p>W początkowej, długoterminowej profilaktyce należy rozważyć podanie leku zawierającego wyłącznie silnie progestagen lub lek antyfibrinolityczny (siła dowodu: słaba, jakość dowodu: niska)</p> <p>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 (siła dowodu: silna, jakość dowodu: umiarkowana).</p>

ASCIA, Australasia Society of Clinical Immunology and Allergy; HAEA, Hereditary Angioedema Association; ESID & ERN RITA, European Society for Immunodeficiencies and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases; PTD/PTA, Polskie Towarzystwo Dermatologiczne / Polskie Towarzystwo Alergologiczne; WAO/EAACI, World Allergy Organization/ European Academy of Allergy and Clinical Immunology; pdC1-INH, osoczopochodny inhibitor C1; rhC1-INH, rekombinowany inhibitor C1

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono z prośbą o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, w których odniesiono się do wnioskowanej technologii w przedmiotowym wskazaniu.

Konsultant Krajowa (KK) w dz. alergologii (prof. Jahnz-Różyk) opowiedziała się za refundowaniem leku Takhzyro w rozszerzonym wskazaniu, w tym za zniesieniem ograniczenia leczenia ze względu na lokalizację ataków. Podobnie ekspert PTA (dr Matuszewski) oraz Konsultant Wojewódzki (KW) w dz. alergologii (prof. Gawlik) podkreślają, że zasadne jest jak najszybsze wprowadzenie programu lekowego w rozszerzonym wskazaniu zaznaczając, że ograniczenie profilaktyki do lokalizacji ataków HAE nie ma uzasadnienia medycznego.

Tabela 8. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie rekomendowanych technologii medycznych

Ekspert kliniczny	Podsumowanie opinii
<p>prof. Karina Jahnz-Różyk (KK w dz. alergologii)</p>	<p>Wśród technologii opcjonalnych KK wskazuje, że nie ma obecnie profilaktyki ataków HAE we wnioskowanym wskazaniu. Stosowane jest głównie leczenie doraźne.</p> <p>Populacja z 6 atakami z użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy jest to też populacja o ciężkim przebiegu choroby. KK zaznacza też, że zgodnie z danymi epidemiologicznymi u co drugiego pacjenta doświadczającego ciężkich obrzęków w różnych lokalizacjach dojdzie do przynajmniej jednego ataku zagrażającego życiu obejmującego krtań. Wskazywanie pacjentów, którzy mogliby bardziej skorzystać z leczenia nie ma zastosowania w ocenie klinicznej, ponieważ nie można przewidzieć lokalizacji i ciężkości kolejnego napadu obrzęku/ ataku choroby (brak danych klinicznych).</p> <p>Jako rozwiązanie mogące poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu KK wskazuje refundację leczenia profilaktycznego w populacji z minimum 6 atakami z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy oraz zniesienia ograniczenia leczenia ze względu na lokalizację ataków (zgodnie z projektem programu lekowego).</p> <p>Jako subpopulację, która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii KK wymienia pacjentów z małą liczbą ataków (np. 1-2 rocznie), kobiety w ciąży i karmiące, jeśli decyzją wspólną lekarza i pacjentki będzie wyłączenie z programu lekowego (zapisy programu w sposób niejednoznaczny definiują postępowanie u ciężarnych i karmiących kobiet).</p>
<p>dr Tomasz Matuszewski (Przewodniczący Sekcji HAE PTA)</p>	<p>Wśród technologii opcjonalnych ekspert wskazuje, że nie ma obecnie profilaktyki ataków HAE we wnioskowanym wskazaniu. Stosowane jest głównie leczenie doraźne, które nie usuwa ryzyka wystąpienia ciężkich ataków HAE zagrażających życiu pacjenta.</p> <p>Ekspert podkreśla, że refundacja leczenia profilaktycznego w populacji z minimum 6 atakami z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy jest zasadna. Wyżej wspomniana grupa stanowi populację o ciężkim przebiegu choroby. Ekspert wskazuje jednak, że ograniczenie ww. profilaktyki do lokalizacji obrzęków nie znajduje uzasadnienia medycznego (brak danych klinicznych i wytycznych praktyki klinicznej w tym zakresie).</p> <p>Ekspert, podobnie jak KK, zaznacza, że u co drugiego pacjenta doświadczającego ciężkich obrzęków w różnych lokalizacjach dojdzie do przynajmniej jednego ataku zagrażającego życiu obejmującego krtań. Natomiast pacjenci z HAE zawsze będą w grupie wysokiego ryzyka ataków zagrażających ich życiu.</p>
<p>prof. Radosław Gawlik (KW w dz. alergologii)</p>	<p>Wśród technologii opcjonalnych KW wskazuje, że nie ma obecnie profilaktyki ataków HAE we wnioskowanym wskazaniu. Stosowane jest głównie leczenie doraźne.</p> <p>Aktualne leczenie ratunkowe nie zapobiega ryzyku wystąpienia ciężkich obrzęków zagrażających życiu. Wpływa na pogorszenie jakości życia i absencje pacjentów, w niektórych przypadkach przyczynia się do niepotrzebnych operacji jamy brzusznej.</p> <p>Ekspert podkreśla, że refundacja leczenia profilaktycznego w populacji z minimum 6 atakami z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy jest to grupa chorych o ciężkim przebiegu. Opierając się o kryteria medyczne trudno wskazać spośród HAE chorych, którym leczenie profilaktyczne przyniosłoby większą korzyść. Wskazywanie pacjentów z tej grupy, którzy mogliby bardziej skorzystać z leczenia nie ma uzasadnienia medycznego, w tym w wytycznych klinicznych.</p>

HAE, dziedziczny obrzęk naczynioruchowy; KK/KW, Konsultant Krajowa/Wojewódzka; PTA, Polskie Towarzystwo Alergologiczne

3.5. Refundowane technologie medyczne

W ramach programu lekowego B.122 refundowany jest lanadelumab (Takhzyro) w leczeniu zapobiegawczym chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu z minimum 12 atakami (brzuch, krtań, gardło) z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

Dodatkowo refundacją apteczną objęte są leki stosowane w leczeniu ostrych ataków HAE, tj. konestat alfa (Ruconest) oraz leki zawierające ikatybant (Firazyr, Icatibant Accord, Icatibant Freseniu, Icatibant Medical Valley, Icatibant Zentiva, Ikatybant Ranbaxy). Dodatkowo w leczeniu ostrych ataków i w profilaktyce przed zabiegowej finansowany jest inhibitor C1-esterazy (Berinert).

Obwieszczenie MZ zawierające ceny refundowanych leków znajduje się w rozdziale 14.1.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Brak rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów HAE (placebo, PLC)	Wnioskodawca uzasadnia wybór potencjalnych komparatorów aktualną praktyką kliniczną w Polsce na podstawie obowiązujących aktów prawnych i treścią najnowszych wytycznych klinicznych w analizowanym wskazaniu.	Wybór prawidłowy, zgodny z aktualną wiedzą medyczną i statusem refundacyjnym.

Komentarz analityków Agencji

Obecnie w Polsce funkcjonuje program lekowy B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10 D 84.1)” w ramach którego wdrażana jest profilaktyka długoterminowa i finansowany jest lanadelumab (LANA) dla populacji ≥ 12 r.ż. z częstymi, ciężkimi atakami HAE, min. 12 ataków (brzuch, krtań, gardło) z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

W zakresie profilaktyki doraźnej napadów HAE przed zabiegami oraz przerywania ostrego, zagrażającego życiu ataku HAE (obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną) refundowany jest obecnie lek Berinert (inhibitor C1-esterazy, ludzki). Jednak wskazania refundacyjne ww. leku nie pokrywa się z wnioskowanym wskazaniem.

Należy podkreślić, że wytyczne praktyki klinicznej, ale również zagraniczne wytyczne refundacyjne wśród potencjalnych technologii alternatywnych do LANA rekomendują koncentrat inhibitora C1, produkty na bazie osocza (koncentrat inhibitora pdC1, w tym Berinert) oraz inhibitory kalikreiny osoczowej jak np. berotralstat. Wspomniane technologie nie są jednak refundowane w przedmiotowym wskazaniu w Polsce.

W związku z powyższym wybór technologii alternatywnych, tj. brak rutynowej profilaktyki, można uznać za prawidłowy i zgodny z aktualną praktyką kliniczną.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> chorzy na HAE typu I lub II, w wieku ≥ 12 lat wymagający wdrożenia leczenia profilaktycznego, udokumentowane, częste występowanie ciężkich ataków HAE – min. 2 ataki z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 mies. 	<ul style="list-style-type: none"> niespełnienie kryteriów włączenia 	W związku z treścią proponowanego przez MZ programu lekowego populacja docelowa powinna zostać zawężona do udokumentowanych co najmniej 6 ataków. Populacja uwzględniona przez wnioskodawcę jest szersza niż ww. populacja wnioskowana.
Interwencja	lanadelumab (LANA) stosowany w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków HAE zgodnie z ChPL: <ul style="list-style-type: none"> 300 mg co 2 tyg. (lub 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 (lub 150 mg co 4 tyg. u pacjentów, u których nastąpiło stabilne ustąpienie napadów w trakcie leczenia). 	<ul style="list-style-type: none"> niespełnienie kryteriów włączenia 	-
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> brak rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków / placebo 	<ul style="list-style-type: none"> niespełnienie kryteriów włączenia 	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS) liczba i ciężkość ataków HAE, w tym ataków wymagających leczenia ratunkowego, odpowiedź na leczenie (ORR) chorzy bez ataków HAE, dni bez ataków HAE oraz czas do pierwszego ataku, liczba ataków HAE zagrażających życiu (ang. high-morbidity attacks), jakość życia, profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane). 	<ul style="list-style-type: none"> doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia 	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> opracowania pierwotne: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne, badania pragmatyczne, badania postmarketingowe, abstrakty/ plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych. 	<ul style="list-style-type: none"> badania in vitro, badania na zwierzętach, opisy przypadków, serie przypadków dot. < 10 pacjentów leczonych LANA, raporty badań klinicznych, listy do redakcji, publikacje w innym języku niż polski/angielski. 	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • badania efektywności praktycznej: jakiegokolwiek opracowania oceniającego efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których ≥ 10 pacjentów było leczonych LANA, • opracowania wtórne: przeglądy systematyczne / metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego, • badania opublikowane w języku polskim lub angielskim 		

ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego; HAE, dziedziczny obrzęk naczynioruchowy; LANA, lanadelumab

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Przegląd systematyczny dostarczony przez wnioskodawcę dla lanadelumabu (LANA) został przeprowadzony dwuetapowo, tj. wykorzystano wyniki przeglądu agencji AESTIMO w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa LANA w populacji z HAE do dnia 04.03.2020 r. oraz przeprowadzono aktualizację ww. przeglądu z datą 13.03.2024 r. Dokonano przeszukania w bazach głównych MEDLINE, EMBASE oraz The Cochrane Library.

Analizy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (via PubMed). Przeszukiwanie zostało przeprowadzone 22.08.2024 r. W wyniku wyszukiwań własnych Agencji nie odnaleziono publikacji wpływających na zmianę wniosku przedstawionego w przeglądzie wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla lanadelumabu (LANA) do analizy klinicznej włączono 3 badania pierwotne (w tym jedno przedłużenie badania) dot. skuteczności i bezpieczeństwa LANA w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków HAE, tj.:

- **1 RCT o akronimie HELP** (NCT02586805; Banerji 2018, Lumry 2021, Johnston 2021, Riedl 2020) porównujące LANA (różne schematy dawkowania) z placebo (PLC) w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków HAE typu I lub II;
- **przedłużenie badania HELP OLE**, faza otwarta (NCT02741596; Riedl 2017, Banerji 2022, Lumry 2023), oceniające długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność stosowania LANA w dawce 300 mg co 2 tyg.;
- **1 RCT DX-2930-02** (NCT02093923; Banerji 2017) oceniające LANA vs PLC u dorosłych chorych na HAE typu I lub II, u których wystąpiły ≥ 2 ataki HAE w ostatnim roku, w tym ≥ 1 w okresie ostatnich 6 miesięcy, przed rozpoczęciem leczenia w badaniu.

Nie przeprowadzono metaanalizy uwzględniającej wyniki ww. badań pierwotnych ze względu na znaczne różnice w liczebności grup, kryteriach włączenia do badania oraz sposobie oceny ataków HAE. Oprócz ww. publikacji wykorzystano również najnowsze dane pochodzące z doniesień konferencyjnych.

Włączono też 9 badań obserwacyjnych dla LANA w profilaktyce napadów HAE, przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), tj.:

- 1 prospektywne badanie obserwacyjne CHOPIN (Kucharczyk 2024 – abstrakt konf.) dot. pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.122 w Polsce;
- 1 badanie niemieckie – Buttgerit 2021;
- 1 badanie rosyjskie – Latysheva 2023;
- 6 badań opublikowanych w 7 ab. konferencyjnych: 4 badania przeprowadzone w krajach europejskich (Bouillet 2020, Dorr 2021, Martinez-Saguer 2020a, Tachdjian 2024) oraz 2 badania przeprowadzone w USA i Kanadzie (badanie EMPOWER: Bernstein 2024, Busse 2022, Tachdjian 2024 oraz badanie Soteres 2023).

Ponadto do przedmiotowej analizy włączono 4 przeglądy systematyczne, spełniające kryteria kwalifikacji:

- Hwang 2019 w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa LANA u pacjentów z HAE;
- Nicola 2019 w zakresie porównania produktów leczniczych (w tym LANA) w leczeniu HAE;
- Syed 2019 w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa LANA u pacjentów z HAE;
- Beard 2022 w zakresie oceny korzyści i negatywnych skutków związanych z lekami zapobiegającymi atakom HAE z PLC (leczeniem pozorowanym) lub z innym lekiem stosowanym celem długoterminowego zapobiegania atakom HAE.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych dot. lanadelumabu w długoterminowej prewencji napadów HAE, włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>HELP (NCT02586805; Banerji 2018, Lumry 2021, Johnston 2021, Riedl 2020)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Dyax Corp (aktualnie Takeda Pharmaceutical Company)</p>	<p>Typ: randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy</p> <p>Liczba ośrodków: 41 (Kanada, Europa, Jordania, USA)</p> <p>Randomizacja: tak, 2:1</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne</p> <p>Typ hipotezy: <i>superiority</i></p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lanadelumab (LANA), podskórnie (kończyna górna), 150 mg/1ml w dawkach: 150 mg co 4 tyg. lub 300 mg co 4 tyg. lub 300 mg co 2 tyg., • każdy z badanych otrzymał 13 dawek przypisanego leczenia w ciągu 26-tyg. badania. <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • placebo (PLC), nieaktywne składniki badanego leku: roztwór zawierający dwuwodny fosforanu disodu, kwas cytrynowy, histydynę, chlorek sodu i polisorbitat 80 • 2 wstrzyknięcia co 2 tyg. w kończynę górną; każdy z badanych otrzymał 12 dawek w ciągu 26-tyg. <p>Follow up dla badania: 26 tyg. (faza aktywnego leczenia), dalej udział w HELP OLE lub +8 tyg. ocena bezpieczeństwa</p> <p>Liczba pacjentów: N=159 (etap skringingu) a ostatecznie 125 osób (uwzględniono tylko dawkowanie rekomendowane w ChPL)</p> <ul style="list-style-type: none"> • LANA 300 mg raz na 2 tyg., n=27, • LANA 300 mg raz na 4 tyg., n=29, • PLC n=41 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • udokumentowane wywiadem objawy odpowiadające obrazowi klinicznemu HAE (ataki podskórnych lub śluzówkowych obrzęków bez świądu, bez towarzyszącej pokrzywki); • stwierdzenie ≥ 1 ataku HAE potwierdzonego przez badacza w ciągu 4 tyg. okresu wprowadzającego, • wiek ≥ 12 lat w momencie kwalifikacji; • pacjenci w wieku rozrodczym, aktywni seksualnie muszą stosować antykoncepcję w czasie trwania badania. <p>Szczegółowe kryteria włączenia – patrz AKL wnioskodawcy rozdz. 4.2.1.3.</p> <p>Kryteria wykluczenia: Patrz AKL wnioskodawcy rozdz. 4.2.1.3.</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia liczba ataków HAE przypadająca na 26-tyg. okresu leczenia (0-182 dni); <p>Drugorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego; • częstość ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; • odpowiedź na leczenie (ORR); • liczba pacjentów bez ataków HAE; • średnia liczba dni bez ataków HAE; • liczba pacjentów z atakami HAE obejmującymi poszczególne obszary ciała; • liczba pacjentów z atakami HAE wg kategorii nasilenia ataków; • średnia liczba ataków HAE zagrażających życiu; • częstość leczenia ratunkowego i wspomagającego; • średni czas trwania ataku HAE; • częstość stosowania rutynowego leczenia zapobiegawczego w profilaktyce przed zabiegowej; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa.
<p>HELP OLE (NCT02741596; Riedl 2017, Banerji 2022, Lumry 2023)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Shire Human Genetic Therapies</p>	<p>Typ: rozszerzenie/przedłużenie badania HELP (faza otwarta, badanie jednoramienne):</p> <ul style="list-style-type: none"> • rollover tj. podgrupa pacjentów, którzy ukończyli badanie HELP; • non-rollover, tj. podgrupa pacjentów, która nie 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • udokumentowane wywiadem objawy odpowiadające obrazowi klinicznemu HAE (ataki podskórnych lub śluzówkowych obrzęków bez świądu, bez towarzyszącej pokrzywki); 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane (AE) zaistniałe w trakcie leczenia od początku leczenia do zakończenia obserwacji; <p>Drugorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość ataków HAE;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
(aktualnie Takeda Pharmaceutical Company)	<p>uczestniczyła w badaniu HELP.</p> <p>Liczba ośrodków: 43 (Ameryka Płn., Europa i Bliski Wschód)</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> LANA podskórnie, dawka 300 mg co 2 tyg. (2 ml), każdy z badanych otrzymał max. 26 dawek LANA w ciągu badania, grupa rollover: pierwszą dawkę podawano w dniu 0 HELP OLE (tj. 182. dniu badania HELP), a kolejną dawkę po pierwszym wg badacza ataku HAE (nie później niż ≥ 10 dni pomiędzy dniem 0 a drugą dawką leku), grupa non-rollover: pierwszą dawkę podawano w dniu 0 a następnie co 2 tyg. <p>Komparator: nd</p> <p>Follow up dla badania: 132 tyg. leczenia (czas aktywnego leczenia) + 4 tyg. obserwacji (do 136 tyg.)</p> <p>Liczba pacjentów: N=212</p>	<ul style="list-style-type: none"> stwierdzenie ≥ 1 ataku HAE w okresie 12 tyg. wiek ≥ 12 lat w momencie kwalifikacji; pacjenci w wieku rozrodczym, aktywni seksualnie muszą stosować antykoncepcję w czasie trwania badania. <p>Szczegółowe kryteria włączenia – patrz AKL wnioskodawcy rozdz. 4.2.1.3.</p> <p>Kryteria wykluczenia: Patrz AKL wnioskodawcy rozdz. 4.2.1.3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> częstość ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego; częstość ataków HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; liczba dni bez ataków HAE; częstość stosowania rutynowego leczenia zapobiegawczego w profilaktyce przed zabiegowej; jakość życia.
<p>DX-2930-02 (NCT02093923; Banerji 2017)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Dyax Corp (aktualnie Takeda Pharmaceutical Company)</p>	<p>Typ: randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne, fazy Ib [badanie przeprowadzane metodą wielokrotnej dawki rosnącej (ang. multiple ascending dose)]</p> <p>Liczba ośrodków: 14 (USA, Włochy, Jordania)</p> <p>Randomizacja: tak, 2:1</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne</p> <p>Typ hipotezy: brak</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> LANA podskórnie w dawce 30 mg, 100 mg, 300 mg i 400 mg raz na 2 tyg. <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> PLC (nieaktywne składniki badanego leku), dawkowanie zgodne z dawkowaniem interwencji <p>Follow up dla badania: 14 dni leczenia + 120 dni obserwacji</p> <p>Liczba pacjentów: N=37 (uwzględniono jedynie wyniki dla LANA zgodne z aktualną ChPL)</p> <ul style="list-style-type: none"> LANA 300 mg raz na 2 tyg., n=5 PLC n=13 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> udokumentowane wywiadem objawy odpowiadające obrazowi klinicznemu HAE; wiek ≥ 18 r.ż.; wystąpienie ≥ 2 ataków HAE w ostatnim roku, z ≥ 1 atakiem HAE w ciągu ostatnich 6 miesięcy; kobiety zdolne do rozrodu muszą wyrazić zgodę na abstynencję lub stosować dwie akceptowalne metody antykoncepcji; kobieta, której partner poddał się wazektomii musi wyrazić zgodę na stosowanie jednej dodatkowej medycznie zaakceptowanej formy antykoncepcji; mężczyźni po wazektomii, których partnerki są zdolne do rozrodu muszą wyrazić zgodę na abstynencję lub stosować medycznie zaakceptowaną metodę antykoncepcji. <p>Szczegółowe kryteria włączenia – patrz AKL wnioskodawcy rozdz. 4.2.1.3.</p> <p>Kryteria wykluczenia: Patrz AKL wnioskodawcy rozdz. 4.2.1.3.</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> AE zaistniałe w trakcie leczenia od początku leczenia do zakończenia obserwacji; <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> częstość ataków HAE; liczba pacjentów bez ataków HAE; częstość ataków HAE obejmujących poszczególne obszary ciała; częstość ataków HAE wg kategorii nasilenia; profil bezpieczeństwa.

AE, zdarzenia niepożądane; AKL, analiza kliniczna; ChPL, charakterystyka produktu leczniczego; HAE, dziedziczny obrzęk naczynioruchowy; LANA, lanadelumab; PLC, placebo; USA, Stany Zjednoczone

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocena jakości badań pierwotnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej badań RCT (HELP oraz DX-2930-02) zgodnie z Cochrane RoB2 oraz badania jednoramiennego HELP OLE zgodnie ze skalą NICE do oceny badań bez grupy kontrolnej. Zgodnie z ww. oceną badanie HELP i DX-2930-02 charakteryzowały się niskim ryzykiem błędów systematycznego, natomiast przedłużenie badania HELP OLE otrzymało 6/8 punktów w skali NICE (2 punkty zostały odjęte za brak informacji o włączeniu pacjentów w sposób konsekwentny oraz brak perspektywnego gromadzenia danych).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

- „(...) do badania HELP włączano chorych ze stwierdzonym przynajmniej 1 atakiem HAE, potwierdzonym przez badacza w ciągu 4 tygodni okresu wprowadzającego. Włączając chorych do badania HELP nie uwzględniano w kryteriach ciężkości i lokalizacji ataków HAE. Brak jest możliwości precyzyjnego oszacowania odsetka chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego w zakresie występowania ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego w przeszłości, w tym minimum 12. ataków (jama brzuszna, krtań, gardło) w ciągu poprzedzających 6. miesięcy udokumentowanych zużyciem leku ratunkowego (dodatkowo uwzględniając polskie kryteria refundacyjne dla tych leków). Można jednak przyjąć, że większość chorych spełniała kryteria włączenia do programu w kontekście tego kryterium, ponadto skuteczność lanadelumabu spójnie potwierdzono w różnych wyróżnionych grupach pacjentów, w tym pod względem liczby ataków w przeszłości;
- stosunkowo niska liczebność grup w badaniu HELP spowodowała różnice w zakresie niektórych charakterystyk wyjściowych chorych. Jak wspomniano jednak, HAE zaliczana jest do chorób rzadkich, co stanowi poważne ograniczenie możliwości rekrutacji chorych do badania;
- badanie HELP charakteryzowało się stosunkowo krótkim okresem obserwacji (26 tygodni), co utrudnia długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii lanadelumabem. Należy jednak pamiętać, że większość chorych wzięła udział w fazie wydłużonej, bez zaślepienia (HELP OLE). Od czasu początkowego opisu projektu badania wprowadzono zmianę w protokole, która wiązała się z wydłużeniem okresu leczenia z 324. dni do 924. dni (132 tygodnie kalendarzowe lub 33 miesiące). Okres leczenia był zakończony wizytą kontrolną pod koniec 4-tygodniowego okresu obserwacji (w 952. dniu/136 tygodniu) lub w ciągu 4 tygodni od ostatniego leczenia w przypadku pacjentów, którzy przedwcześnie przegrali badanie;
- w badaniu HELP drugorzędowe punkty końcowe oraz punkty końcowe o charakterze eksploracyjnym częściowo wykorzystywały te same dane, które były oceniane w ramach punktu pierwszorzędowego;
- w badaniu HELP nie oceniano śmiertelności/przeżywalności chorych, jednak ocena tego punktu końcowego w przypadku chorób rzadkich, do których zaliczane jest HAE jest utrudniona”.

Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

- „zidentyfikowano tylko jedno badanie III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (HELP) oraz jedno badanie fazy Ib z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (DX-2930-02); należy jednak podkreślić, że oceniana jednostka należy do chorób rzadkich i dostępne dane kliniczne są ograniczone, jakkolwiek pochodzą z badań z randomizacją, których przeprowadzenie nie jest częste w przypadku leków sierocych (...)”;
- „(...) wnioskowana populacja jest węższa niż populacja w badaniu rejestracyjnym HELP. Jednak należy wziąć pod uwagę, że podczas kwalifikacji pacjentów, zarówno do badania HELP, jak i do fazy rozszerzonej HELP OLE, nie uwzględniano stopnia ciężkości i lokalizacji ataków HAE;
- należy ponadto zauważyć, że dziedziczny obrzęk naczynioruchowy zaliczany jest do chorób rzadkich, a więc niemożliwym do zaimplementowania jest wyodrębnienie populacji ściśle odpowiadającej restrykcyjnym kryteriom włączenia do programu lekowego. Na podstawie opublikowanych danych dla badania HELP nie jest możliwe określenie dokładnie odsetka chorych spełniającego kryteria włączenia do programu lekowego, brak jest również dostępnych analiz w takiej podgrupie (...);
- (...) zarówno z programu lekowego, jak i badania HELP wykluczano kobiety w ciąży lub karmiące piersią. We wnioskowanym programie lekowym zaznaczono jednak, że w przypadku wystąpienia ciąży u leczonej pacjentki, lekarz prowadzący w porozumieniu z Zespołem Koordynacyjnym ds. Chorób Ultrazadkich

może podjąć decyzję o dalszym leczeniu, jeżeli przerwanie leczenia niosłoby ze sobą wyższe ryzyko działań niekorzystnych niż kontynuowanie terapii”.

Komentarz analityków Agencji

Głównym ograniczeniem analizy jest brak szczegółowych danych klinicznych dotyczących subpopulacji chorych z HAE, u których zostało udokumentowanych minimum 6 ciężkich ataków HAE z użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 mies. Jednak analiza przedstawiona przez wnioskodawcę zawiera dane dla szerszej populacji, tj. z ≥ 1 atakiem HAE na miesiąc, uwzględniając tym samym ww. grupę docelową proponowaną w zapisach programu lekowego.

Ponadto, nie odnaleziono istotnych badań wskazujących jednoznacznie na zasadność ograniczenia profilaktyki ciężkich ataków HAE do ich lokalizacji. Natomiast w odnalezionych przez wnioskodawcę badaniach pierwotnych wskazuje się, że do najczęściej obserwowanych (>80%) należą ataki o charakterze obrzęku obwodowego (obrzęk skórny obejmujący kończynę, twarz, szyję i/lub okolice moczowo-płciowe) i brzucha (ból w obrębie jamy brzusznej z/bez rozdęcia, nudności, wymioty, lub biegunka). Trzeba mieć na uwadze, że KK w dz. alergologii również podkreśla, że w przypadku HAE nie można ostatecznie przewidzieć lokalizacji i ciężkości kolejnego napadu obrzęku/ataku choroby. Ponadto aktualne wytyczne praktyki klinicznej wskazują na ściśle zindywidualizowane postępowanie w tym zakresie a zagraniczne wytyczne refundacyjne wskazują na zróżnicowane podejście do ewentualnych ograniczeń populacji kwalifikującej się do profilaktyki długoterminowej ataków HAE. Rekomendacje kanadyjskie (CADTH 2019) podkreślają, że nie ma powszechnie akceptowanego progu częstości ataków HAE, który uzasadniałby rozpoczęcie długoterminowej terapii profilaktycznej.

Analiza kliniczna wnioskodawcy w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki długoterminowej LANA została oparta o dane pochodzące z dwóch RCT o krótkim okresie obserwacji, w tym jedno z nich zostało wydłużone do 136 tyg. (tj. ponad 2,5 roku; HELP OLE), ale jako próba jednoramienna. Należy zaznaczyć, że w trakcie realizacji badań HELP i HELP OLE, pacjenci otrzymywali również inne leki w zakresie prewencji atakom HAE. Ich zastosowanie było zredukowane w trakcie trwania ww. badań, ale mogło mieć również wpływ na analizowane punkty końcowe.

Wyniki pochodzące z ww. badań zostały potwierdzone w ramach badań dot. skuteczności praktycznej (z małą liczebnością próby badawczej) oraz w badaniach wtórnych [większość przeglądów niskiej jakości (oprócz Beard 2022), w tym jeden nie spełniał kryteriów przeglądu systematycznego (Hwang 2019)].

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności dla lanadelumabu w badaniach pierwotnych

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej w oparciu dwa RCT tj. HELP (faza 3 wraz z otwartym przedłużeniem badania HELP OLE) oraz DX-2930-02 (faza Ib) dotyczące leczenia zapobiegawczego lanadelumabem (LANA) nawracających ataków HAE w porównaniu z brakiem ww. profilaktyki (placebo, PLC).

Należy podkreślić, że przedstawione poniżej dane dotyczą szerszej populacji niż populacja wnioskowana uwzględniona w aktualnej propozycji programu lekowego. Niemniej dane kliniczne nie ulegną zmianie ze względu na brak szczegółowych wyników w podgrupach z dokładnym podziałem na liczbę ataków przed wdrożeniem leczenia.

Charakterystyka populacji

RCT HELP oraz przedłużenie HELP OLE

W badaniu HELP, na etapie skryningu wzięło udział 159 pacjentów, spośród których 33 osoby nie zostały dopuszczone do etapu randomizacji (w tym 4 z powodu nieosiągnięcia minimalnej liczby ataków choroby w okresie wprowadzającym, tj. co najmniej 1 ataku w ciągu 4 tyg.). W okresie wprowadzającym do badania (ang. run-in) oceniano odsetek chorych z atakami HAE skategoryzowanymi wg częstości ich występowania na miesiąc [definiowany jako 4 tyg. (tj. 1 do <2 ataków, 2 do <3 ataków, 3 do <4 ataków, 4 do <5 ataków, od 5 do <10 ataków, od 10 do <15 ataków)] oraz wg lokalizacji (tj. ataki: ogółem, o charakterze obrzęku jamy brzusznej, o charakterze obrzęku krtani lub o charakterze obrzęku obwodowego).

Ostatecznie do badania włączono 125 pacjentów z HAE typu I lub II (115 dorosłych i 10 z grupy młodzieży). Pacjenci ci zostali zrandomizowani do odpowiednich grup: LANA w dawce 150 mg co 4 tyg. (n=29), LANA 300 mg co 2 tyg. (n=27) lub LANA 300 mg co 4 tyg. (n=29) oraz placebo (PLC) co 2 tyg. (n=41). W przedmiotowej analizie uwzględniono wyniki wyłącznie dla grup chorych otrzymujących LANA w dawce 300 mg co 2 lub 4 tyg., ze względu na zapisy ChPL.

W okresie wprowadzającym, większość badanych stanowiły osoby w grupie poniżej 5 ataków HAE miesięcznie. Średnia częstość występowania ataków HAE wynosiła 3,7 na miesiąc. Ze względu na lokalizację ataku HAE, najwięcej z nich stanowiły ataki o charakterze obrzęku obwodowego (ok. 76% w grupie 300 mg co 4 tyg. i ok. 89% w grupie 300 mg co 2 tyg.).

Okres leczenia aktywnego trwał 26 tyg. (ok. 6 mies.). Mediana wieku badanych to 42 lata, a większość stanowiły kobiety (70%). Blisko 40% uczestników badania na 3 mies. przed skryningiem nie było poddanych żadnemu leczeniu zapobiegawczemu, natomiast ok. 53% stosowało inhibitory C1 (pozostali terapię doustną – androgeny i leczenie antyfibrynolityczne; lub leczenie skojarzone).

Zarówno analizę skuteczności, jak i bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich badanych. Po zakończeniu 26 tyg. leczenia, pacjenci byli poddawani 8 tyg. ocenie profilu bezpieczeństwa terapii lub proponowano im udział w przedłużeniu badania, tj. HELP OLE.

W badaniu otwartym, niezaślepionym HELP OLE (n=212) wyróżniono 2 populacje, tj. pacjentów, którzy ukończyli badanie HELP (ang. rollover; od 182 dnia; n=109) oraz pacjentów, którzy nie uczestniczyli w ww. badaniu (ang. non-rollover; n=103). Większość stanowiły kobiety (ponad 67%) a mediana wieku wynosiła ok. 43 lat. Ze względu na lokalizację ataku HAE, najwięcej z nich stanowiły ataki o charakterze obrzęku obwodowego i brzucha (ponad 80%). Średni wyjściowy współczynnik ataków wynosił 3,1 na 4 tyg. (miesiąc).

Pacjenci otrzymywali LANA podawany podskórnie w dawce 300 mg co 2 tyg. (2 ml). W trakcie badania pacjenci otrzymywali nadal wcześniej stosowane rutynowe leczenie zapobiegawcze atakom HAE (ok. 60%), ale w wyniku opinii ekspertów zastosowano stopniową redukcję podawania ww. leków, tj. stosowanie C1-INH do 15 dnia (lub doraźnie w ramach profilaktyki przedzabiegowej) oraz androgenów lub leków antyfibrynolitycznych do 15 dnia (ale w razie konieczności możliwe przedłużenie o 3 tyg. po podaniu 1. dawki LANA).

Okres obserwacji obejmował 364 dni leczenia oraz dodatkowe 4 tyg. oceny bezpieczeństwa. Ocena profilu bezpieczeństwa prowadzona była wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leczenia, a ocena skuteczności prowadzona wyłącznie w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie HELP.

RCT DX-2930-02

Do badania RCT DX-2930-02 (fazy Ib; przeprowadzanego metodą wielokrotnej dawki rosnącej; n=37) w przeciwieństwie do ww. badań włączano tylko pacjentów dorosłych z ≥ 1 atakiem HAE w ciągu ostatnich 6 miesięcy. W niniejszej analizie uwzględniono jedynie wyniki dla LANA zgodne z aktualną ChPL, tj. dla grupy leczonej dawką 300 mg raz na 2 tyg., n=5 w porównaniu do grupy PLC, n=11. Średnia ataków w grupie leczonej LANA z ostatnich 3 mies. wynosiła ok. 3,6 ataków (0,33 ataku/tydzień vs 0,39/tydzień w grupie PLC). Tylko 2 pacjentów w grupie LANA doświadczyło obrzęku krtani przed rozpoczęciem leczenia. Okres obserwacji obejmował 120 dni. Wyniki w zakresie skuteczności przedstawiano za okres od 8 do 50 dnia badania, tj. okres o dużym prawdopodobieństwie wystąpienia ≥ 1 ataku HAE.

Skuteczność kliniczna

W ramach przedmiotowej analizy LANA 300 mg vs PLC, przedstawiono poniżej wyniki dla wybranych, kluczowych punktów końcowych uwzględnionych w badaniach, tj. częstości ataków HAE w trakcie realizacji badania (punkt pierwszorzędowy dla badania HELP – średnia liczba ataków HAE/mies.), odpowiedzi na leczenie (ORR, zmniejszenie liczby ataków HAE o określony %), częstości ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego, częstości ataków HAE wg ich nasilenia, częstości ataków HAE obejmujących poszczególne obszary ciała. Dodatkowo przedstawiono w zakresie jakości życia pacjentów na podstawie badania HELP i jego przedłużenia. Dane pochodzą z różnych okresów obserwacji.

Szczegółowe wyniki dla wszystkich punktów końcowych w ww. badaniach znajdują się w AKL wnioskodawcy, rozdz. 4.2.2, 4.2.3 oraz aneks 9.7.

Punkty końcowe dot. częstości ataków HAE

Wyniki w zakresie analizowanych punktów końcowych dot. częstości ataków, wymogu leczenia ratunkowego, ich stopnia nasilenia i lokalizacji oraz odpowiedzi na leczenie (ORR) wskazywały w większości przypadków na korzystny profil LANA w stosunku do braku profilaktyki (PLC).

W zakresie średniej liczby ataków HAE na miesiąc odnotowano jej istotne zmniejszenie zarówno dla porównania LANA w dawce 300 mg co 2 tyg. (RR=0,13 [95% CI: 0,07; 0,24], $p<0,001$), jak i dla LANA w dawce 300 mg co 4 tyg. (RR=0,27 [95% CI: 0,18; 0,41], $p<0,001$) w stosunku do PLC, w badaniu HELP (pierwszorzędowy punkt końcowy). W przedłużeniu ww. badania, tj. HELP OLE, leczenie LANA 300 mg co 2 tyg. zmniejszyło częstość napadów HAE o 87,4% w porównaniu z wartością wyjściową ((wyjściowa liczba ataków 3,05/mies. vs po terapii LANA 0,25/mies).

Istotną zmianę w zakresie ww. liczby ataków HAE odnotowano również w RCT DX-2930-02 dla porównania LANA 300 mg co 2 tyg. z PLC (100% redukcja ataków HAE na tydzień w stosunku do wartości wyjściowych w grupie LANA). Należy mieć jednak na uwadze, że liczebność analizowanej próby dla LANA (n=4) była niewielka, co też mogło mieć istotny wpływ na kształt ww. wyników.

Zarówno w badaniu HELP, jak i jego przedłużeniu HELP OLE odpowiedź na leczenie LANA była istotna i osiągnięto zmniejszenie liczby ataków HAE o $\geq 50\%$ u blisko 100% badanych (96,6% w HELP OLE). W przypadku ponad 90% redukcji liczby ataków odsetki te były nieco mniejsze, ale nadal przekraczały 55% badanych w grupie leczonej LANA.

W zakresie średniej liczby ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego na miesiąc odnotowano zmniejszenie ich częstości o 87% w grupie LANA 300 mg co 2 tyg. (RR=0,13 [95% CI: 0,07; 0,25], $p<0,001$) oraz o 74% w grupie LANA 300 mg co 4 tyg. (RR=0,26 [95% CI: 0,16; 0,41], $p<0,001$) w porównaniu do PLC (badanie HELP). Zbliżoną zmianę odnotowano również w przedłużeniu badania HELP OLE, gdzie redukcja ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego wyniosła 93,4%.

We wszystkich analizowanych badaniach najczęściej występującymi atakami HAE były ataki o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego. Zgodnie z badaniem HELP, stosowanie LANA 300 mg co 4 tyg. wiązało się z istotnie zmniejszoną średnią liczbą ataków o nasileniu umiarkowanym (RR=0,57 [95% CI: 0,32; 0,99], $p=0,045$), w porównaniu do PLC. Natomiast stosowanie LANA 300 mg co 2 tyg. wiązało się z istotnie zmniejszoną średnią liczbą ataków o nasileniu ciężkim (RR=0,22 [95% CI: 0,05; 0,88], $p=0,032$) w porównaniu z PLC. W przedłużeniu HELP OLE odnotowano również istotną zmianę częstości ataków o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (redukcja o 84,3%).

W badaniu HELP, zarówno w grupie LANA 300 mg co 2 tyg., jak i LANA 300 mg co 4 tyg. w porównaniu z PLC istotnie rzadziej występowały ataki o charakterze obrzęku jamy brzusznej (odpowiednio RR=0,39 [95% CI: 0,23; 0,68], $p<0,001$ i RR=0,69 [95% CI: 0,49; 0,96], $p=0,026$) oraz o charakterze obrzęku obwodowego (odpowiednio RR=0,37 [95% CI: 0,21; 0,64], $p<0,001$ i RR=0,46 [95% CI: 0,29; 0,72], $p<0,001$). Dla ataków HAE o charakterze obrzęku krtani różnice nie były istotne statystycznie. Szczegółowe wyniki w tabeli poniżej.

Tabela 12. Zestawienie wyników w zakresie skuteczności klinicznej (częstość ataków HAE) w badaniach HELP, HELP OLE i DX-2930-02

Punkt końcowy		RCT HELP ^a					Przedłużenie HELP OLE		RCT DX-2930-02 ^e		
		LANA 300mg/2wk (N=27)	LANA 300mg/4wk (N=29)	PLC (N=41)	LANA 300mg/2wk vs PLC	LANA 300mg/4wk vs PLC	LANA 300mg/2wk (N=209) ^d		LANA 300mg/2wk (N=4)	PLC (N=11)	LANA 300mg/2wk vs PLC
Średnia (95%CI) liczba ataków HAE na miesiąc		0,26 (0,14; 0,46)	0,53 (0,36; 0,77)	1,97 (1,64; 2,36)	MD: -1,71 (-2,09; -1,33), p<0,001 RR: 0,13 (0,07; 0,24), p<0,001	MD: -1,44 (-1,84; -1,04), p<0,001 RR: 0,27 (0,18; 0,41), p<0,001	0,25 [zmiana w stosunku do wartości wyjściowych: -87,4%]		0 na tydzień	0,37 na tydzień	zmiana 100%, p<0,001
ORR (% pacjentów), tj. zmniejszenie liczby ataków HAE o:	≥50%	100% ^b	100% ^b	32% ^b	RB (95%CI): 3,06 (1,96;4,76), p<0,001	RB (95%CI): 3,06 (1,96;4,76), p<0,001	96,6% ^c		-	-	-
	≥70%	89% ^b	76% ^b	10% ^b	RB (95%CI): 9,11 (3,56;23,33), p<0,001	RB (95%CI): 7,78 (3,00;20,17), p<0,001	92,6% ^c		-	-	-
	≥90%	67% ^b	55% ^b	5% ^b	RB (95%CI): 13,67 (3,45;54,20), p<0,001	RB (95%CI): 11,31 (2,81;45,45), p<0,001	75,5% ^c		-	-	-
Średnia (95%CI) liczba ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego na miesiąc		0,21 (0,11; 0,40)	0,42 (0,28; 0,65)	1,64 (1,34; 2,00)	MD: -1,43 (-1,78; -1,07), p<0,001 RR: 0,13 (0,07; 0,25), p<0,001	MD: -1,21 (-1,58; -0,85), p<0,001 RR: 0,26 (0,16; 0,41), p<0,001	0,20 [zmiana w stosunku do wartości wyjściowych: -93,4%]		-	-	-
Ataki HAE wg stopnia nasilenia:	łagodne	% pacjentów			RR (95%CI): 4,56 (0,50;41,54), p=0,179	RR (95%CI): 8,48 (1,08;66,75), p=0,042	% ataków		% ataków		-
		11%	21%	2%	bd		0%	33%	-		
	umiarkowane	37%	35%	61%	RR (95%CI): 0,61 (0,35; 1,05), p=0,075	RR (95%CI): 0,57 (0,32;0,99), p=0,045	34%	średnia liczba ataków: 0,20 [zmiana w stosunku do wartości wyjściowych: -84,3%]	0%	25%	-
ciężkie	7%	14%	34%	RR (95%CI): 0,22 (0,05;0,88), p=0,032	RR (95%CI): 0,40 (0,15;1,10), p=0,077	20,1%	0%		42%	-	
Ataki HAE wg umiejscowienia (% ataków):	krtań	7%	1%	2%	RR (95%CI): 0,57 (0,17;1,96), p=0,371	RR (95%CI): 0,18 (0,02;1,34), p=0,093	3,7%		0%	4%	-
	brzuch	50%	74%	43%	RR (95%CI): 0,39 (0,23;0,68), p<0,001	RR (95%CI): 0,69 (0,49;0,96), p=0,026	60,8%		0%	54%	-
	obwodowe	44%	25%	55%	RR (95%CI): 0,37 (0,21;0,64), p<0,001	RR (95%CI): 0,46 (0,29;0,72), p<0,001	35,5%		0%	42%	-

a) wyniki dla okresu obserwacji od 0 do 182 dnia badania HELP (26 tyg.); b) wyniki względem okresu wprowadzającego (run-in) w badaniu HELP; c) Wynik całkowity dla populacji n=204 w badaniu HELP OLE, wg Banerji 2022; d) wyniki dla populacji „total” tj. całkowitej, łączącej zarówno grupę z poprzedniego badania HELP, jak i nowych uczestników wg Banerji 2022; e) wyniki w okresie od 8 do 50 dnia badania DX-2930-02 (analiza pierwotna) wg Banerji 2017

2wk, co dwa tygodnie; 4wk, co cztery tygodnie; bd, brak danych; CI, przedział ufności; HAE, dziedziczny obrzęk naczynioruchowy; LANA, lanadelumab; MD, średnia różnica (ang. mean difference); ORR, odpowiedź na leczenie; PLC, placebo; RB, korzyść względna (ang. relative benefit); RCT, randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną; RR, ryzyko względne (ang. relative ri

Jakość życia

W ramach badania HELP oraz jego przedłużenia HELP OLE przeprowadzono również ocenę jakości życia pacjentów z HAE w oparciu o kwestionariusz Angioedema Quality of Life (AE-QoL). Narzędzie to składa się z 17 elementów, z których każdy jest oceniany w skali od 0 (najlepszy wynik, tj. lepszą jakość życia) do 100 (najgorszy wynik). Wyniki te określają wynik całkowity, ale mogą dotyczyć też czterech osobnych domen, jak funkcjonowanie pacjenta, zmęczenie/nastroj, lęk/wstyd i odżywianie. Minimalna różnica istotna klinicznie (ang. minimal clinically important difference, MCID) to minimalna zmiana wyniku, która jest znacząca dla pacjentów. W przypadku całkowitego wyniku AE-QoL wstępnie zdefiniowany MCID oznacza redukcję o 6 punktów. (Lumry 2023).

W przypadku długotrwałej profilaktyki LANA zaobserwowano klinicznie istotną poprawę jakości życia związaną ze stanem zdrowia (HELP OLE – Lumry 2023, w 136 tyg.). Najlepsze wyniki odnotowywano w leczeniu LANA 300 mg co 2 tyg.

Średnia (SD) zmiana całkowitego wyniku AE-QoL od początku badania HELP do końca badania HELP OLE dla grupy rollovers (n=90) wyniosła -10,2 (17,9). Blisko 49% badanych z ww. grupy rollovers osiągnęło wcześniej zdefiniowaną 6-punktową MCID. Zmiana wyniku AE-QoL w grupie, która rozpoczęła leczenie LANA dopiero w momencie przedłużenia badania HELP OLE (non-rollovers; n=81) wyniosła -19,5 (21,3). MCID w danej grupie uzyskano u ok. 75% pacjentów podczas wizyty kończącej badanie. Należy zauważyć, że grupa ta w przeciwieństwie do grupy rollover z RCT HELP charakteryzowała się gorszymi wartościami wyjściowymi w zakresie jakości życia na początku badania HELP OLE, stąd też możliwe większe zmiany w wynikach AE-QoL.

Szczegółowe wyniki zostały opisane przez wnioskodawcę w AKL rozdz. 4.2.3.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla lanadelumabu w badaniach pierwotnych

W analizowanych badaniach (HELP, HELP OLE oraz DX-2930-02) lanadelumab (LANA) charakteryzował się dobrym profilem bezpieczeństwa a większość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) obejmowała zdarzenia niepożądane dotyczące miejsca podania leku.

RCT HELP

Ocena bezpieczeństwa w RCT HELP została przeprowadzona w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę ocenianego leczenia. W żadnej z analizowanych podgrup leczenia nie stwierdzono zgonów ani ciężkich TEAE związanych z leczeniem LANA. Większość TEAE stanowiły zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym stopniu ciężkości.

W grupie LANA 300 mg co 2 tyg. vs PLC stwierdzono istotnie większe o 27% ryzyko występowania TEAE ogółem (RR=1,27 [95% CI: 1,05; 1,54], p=0,0121) oraz ponad dwukrotnie zwiększone ryzyko wystąpienia TEAE związanych z leczeniem (RR=2,06 [95% CI: 1,26; 3,37], p=0,0039). Jednak większość TEAE (93,3%) było związanych z reakcjami w miejscu podania. Dla LANA 300 mg co 4 tyg. w porównaniu z PLC nie osiągnięto istotności statystycznej, jednak odnotowano niższy odsetek TEAE związanych z leczeniem w stosunku do LANA podawanego co 2 tyg. (ok. 48% vs 70%).

Do najczęściej zgłaszanych TEAEs w obu grupach leczenia LANA (tj. TEAE występujące u $\geq 5\%$ pacjentów) należały ból, rumień oraz siniaki w miejscu iniekcji.

Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej oraz w AKL wnioskodawcy – rozdz. 4.2.4.1.

Tabela 13. Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAE) w badaniu HELP

Zdarzenia niepożądane	RCT HELP				
	LANA 300mg/2wk (N=27)	LANA 300mg/4wk (N=29)	PLC (N=41)	LANA 300mg/2wk vs PLC	LANA 300mg/4wk vs PLC
	n (%)	n (%)	n (%)	RR (95% CI) ^a	RR (95%CI) ^a
TEAE ogółem	26 (96,3)	25 (86,2)	31 (75,6)	1,27 (1,05; 1,54), p=0,0121	1,14 (0,91; 1,43) p=0,2569
TEAE związane z leczeniem	19 (70,4)	14 (48,3)	14 (34,1)	2,06 (1,26; 3,37), p=0,0039	1,41 (0,80; 2,49) p=0,2321
Ciężkie TEAE	1 (3,7) ^b	3 (10,3) ^c	0 (0)	4,50 (0,19; 106,57), p=0,3516	9,80 (0,53; 182,78) p=0,1263

a) obliczenia własne wnioskodawcy; b) w grupie LANA w dawce 300 mg co 2 tyg.: miejscowe zakażenie cewnika; c) w grupie LANA 300 mg co 4 tyg.: odmiedniczkowe zapalenie nerek, uszkodzenie łąkotki oraz zaburzenie dwubiegunowe typu II;

2wk, co dwa tygodnie; 4wk, co cztery tygodnie; CI, przedział ufności; LANA, lanadelumab; PLC, placebo; RR, ryzyko względne; TEAE, zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia

Przedłużenie HELP OLE

W przedłużeniu badania HELP OLE ponad 97% uczestników zgłosiło co najmniej jedno TEAE (z wyłączeniem ataków HAE). Większość z nich miała łagodny lub umiarkowany stopień ciężkości a najczęściej raportowano ból w miejscu wstrzyknięcia (ok. 47%) oraz wirusową infekcję górnych dróg oddechowych (ok. 42%). Nie odnotowano żadnych zgonów. Blisko 55% TEAE było związanych z leczeniem i dotyczyło głównie reakcji w miejscu wstrzyknięcia leku (ból, rumień czy zasinienie).

W przypadku grupy pacjentów, którzy nie uczestniczyli wcześniej w badaniu HELP (ang. non-rollover), odnotowano ciężkie TEAE związane z leczeniem u 3 osób (ok. 1,4% całkowitej populacji badania), tj. przypadki podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych (przemijające i ustępujące samoistnie) oraz przypadek reakcji nadwrażliwości, który doprowadził do przerwania leczenia.

Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej oraz w AKL wnioskodawcy – rozdz. 4.2.4.2.

Tabela 14. Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAE) w przedłużeniu badania HELP OLE dla lanadelumabu 300 mg co 2 tygodnie

Zdarzenia niepożądane	Przedłużenie HELP OLE dla LANA 300mg/2wk ^a		
	Grupa pacjentów, którzy ukończyli badanie HELP (ang. rollover) (N=109)	Grupa pacjentów, którzy nie uczestniczyli w badaniu HELP (ang. non-rollover) (N=103)	Populacja całkowita (N=212)
	n (%)	n (%)	n (%)
TEAE ogółem	105 (96,3)	101 (98,1)	206 (97,2)
TEAE związane z leczeniem	50 (45,9)	66 (64,1)	116 (54,7)
Ciężkie TEAE	12 (11,0) ^b	9 (8,7) ^b	21 (9,9)
Ciężkie TEAE związane z leczeniem	0 (0)	3 (2,9) ^c	3 (1,4)

a) Dane na podstawie Banerji 2022 (cut-off: 31.08.2018); b) Żadne ciężkie TEAE nie było spowodowane leczeniem LANA; c) U 3 pacjentów wystąpiło 5 ciężkich TEAE, które uznano za związane z leczeniem, w tym 4 przypadki podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych (wszystkie były przemijające i ustępujące samoistnie) oraz 1 zdarzenie reakcji nadwrażliwości (które ostatecznie ustąpiło, ale doprowadziło do przerwania leczenia).

2wk, co dwa tygodnie; LANA, lanadelumab; TEAE, zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia

RCT DX-2930-02

Populacja w zakresie oceny bezpieczeństwa obejmowała wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę LANA 300 mg co 2 tyg. (n=5) lub PLC (n=13). Ocena bezpieczeństwa trwała od momentu włączenia chorych do badania aż do zakończenia okresu 120 dni (\pm 3 dni) od podania drugiej dawki leczenia.

Blisko 40% badanych w grupie LANA 300 mg co 2 tyg. i 77% pacjentów w grupie PLC doświadczyło co najmniej jednego TEAE w analizowanym okresie (w tym ataków HAE). W grupie LANA 300 mg odnotowano jeden przypadek ataku HAE oraz bólu głowy. W ww. grupie leczenia nie odnotowano żadnych TEAE związanych z terapią LANA 300 mg. Podczas gdy w grupie PLC wystąpiły TEAE związane głównie z miejscem wstrzyknięcia. Grupa interwencji, tj. LANA 300 mg co 2 tyg. była stosunkowo niewielką próbą badawczą, w związku z powyższym przedstawione wyniki należy traktować z dużą ostrożnością.

Szczegółowe informacje znajdują się w AKL wnioskodawcy – rozdz. 4.2.4.3.

4.2.1.3. Wyniki badań rzeczywistej praktyki klinicznej

Wyniki 9 odnalezionych przez wnioskodawcę badań rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) potwierdzają skuteczność praktyczną lanadelumabu (LANA) w profilaktyce ataków HAE, w populacji chorych powyżej 12 r.ż. (Kucharczyk 2024, Buttgerit 2021, Latysheva 2023, Bouillet 2020, Dorr 2021, Martinez-Saguer 2020a, Tachdjian 2024, EMPOWER, Soteris 2023). Wyniki te wskazują na istotną poprawę w zakresie kontroli ataków i zmniejszenia częstości stosowania leczenia ratunkowego, jak również poprawę jakości życia.

Polskie badanie obserwacyjne CHOPIN (Kucharczyk 2024 – ang. interim analysis), w którym oceniano skuteczność praktyczną LANA w ramach funkcjonującego programu lekowego B.122, wykazało, że profilaktyka ww. lekiem odpowiada za ponad 98% redukcję częstości ataków HAE z 2,63 do 0,05 ataku na 4 tygodnie. Znaczną poprawę odnotowano również w zakresie jakości życia pacjentów z HAE, szczególnie w zakresie kontroli objawów choroby i samego funkcjonowania pacjentów. LANA był dobrze tolerowany a zgłoszone AE były o łagodnym nasileniu (ból w miejscu podania, rumień i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, infekcja dróg oddechowych). Trzeba mieć jednak na uwadze, że badanie to dot. małej liczebności badanych, tj. 16 osób.

Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy – rozdz. 4.3.

4.2.1.4. Wyniki badań wtórnych

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy odnaleziono 4 przeglądy dot. skuteczności i bezpieczeństwa lanadelumabu (LANA) w ramach rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków HAE (Hwang 2019, Nicola 2019, Syed 2019, Beard 2022). Jednak jakość większości z nich, tj. Hwang 2019, Nicola 2019, Syed

2019 została oceniona jako niska wg skali AMSTAR a jedynie przegląd Cochrane'a – Beard 2022 został zakwalifikowany jako badanie wysokiej jakości.

Wyniki przeglądów z 2019 r. potwierdzają wnioskowanie pochodzące z badań rejestracyjnych LANA oraz badań rzeczywistej praktyki klinicznej sugerując, że terapia LANA (dawka: 300 mg co 2 tyg. lub co 4 tyg.) istotnie wydłuża czas bez ataku HAE oraz istotnie podnosi jakość życia chorych. Wśród najczęściej pojawiających się AE związanych z leczeniem wskazywano zdarzenia związane z miejscem podania leku (np. ból, rumień w miejscu wstrzyknięcia).

W przeglądzie Cochrane'a (Beard 2022), gdzie porównywano dostępne interwencje w zakresie profilaktyki długoterminowej ataków HAE (w tym m.in. LANA), stwierdzono, że LANA, C1-INH, berotralstat i danazol wydają się zmniejszać ryzyko ataków HAE i poprawiać jakość życia u pacjentów oraz nie powodują nasilenia AE.

Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy – rozdz. 4.1.1. (Tabela 4).

Komentarz analityków Agencji

Trzeba podkreślić, że do oceny jakości uwzględnionych przez wnioskodawcę badań wtórnych warto wykorzystać zaktualizowaną wersję narzędzia AMSTAR-II (Shea 2017), która uwzględnia też ocenę metodologicznej jakości przeglądów systematycznych badań obserwacyjnych (a nie tylko randomizowanych).

Ponadto w ocenie analityków Agencji, przegląd Hwang 2019 nie spełnia podstawowych kryteriów przeglądu systematycznego, jak np. strategia wyszukiwania dowodów naukowych została przygotowana tylko w jednej bazie biomedycznej (PubMed), niejasna metodyka – proces selekcji badań, brak oceny pod kątem ryzyka wystąpienia błędów systematycznych. W związku z powyższym istnieją znaczne wątpliwości, co do wiarygodności jego wyników.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla lanadelumabu (LANA)

Najczęściej (52,4%) obserwowanymi działaniami niepożądanymi związanymi z LANA 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%).

Lista działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Poniżej podsumowano działania niepożądane obserwowane w badaniu HELP z udziałem 84 uczestników z HAE, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Takhzyro (lanadelumab). Zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania zostały określone jako bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznana.

Poniżej przedstawiono działania niepożądane zakwalifikowane jako bardzo częste lub częste w analizowanej populacji.

Tabela 15. Częste działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych Takhzyro (lanadelumab) wg ChPL

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Wszystkie stopnie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból, rumień, zasinienie, dyskomfort, krwihak, krwotok, świąd, obrzęk, stwardnienie, parestezję, reakcje, uczucie ciepła, obrzęk i wysypka)	Bardzo często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (świąd, dyskomfort i mrowienie języka)	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka grudkowo-plamista	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Często

Nie zgłaszano przypadków przedawkowania. Jednak w razie wystąpienia objawów przedawkowania zaleca się leczenie objawowe. Brak dostępnego antidotum.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

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

Ogólne

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

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

Wpływ na wyniki badań krzepnięcia krwi

LANA może wydłużać czas kaolinowo-kefalinowy (ang. activated partial thromboplastin time, APTT) ze względu na interakcję lanadelumabu z testem APTT. Odczynniki stosowane w teście laboratoryjnym APTT inicjują

wewnętrzną koagulację poprzez aktywację kalikreiny osoczowej w układzie kontaktowym. Hamowanie kalikreiny osoczowej przez lanadelumab może wydłużyć APTT w tym teście. Żadna ze zwiększonych wartości APTT u pacjentów leczonych produktem leczniczym Takhzyro nie była związana z wystąpieniem działań niepożądanych w postaci nieprawidłowych krwawień. Nie występowały różnice pomiędzy grupami leczenia pod względem międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. international normalised ratio, INR).

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa produktu leczniczego Takhzyro przejrano strony internetowe instytucji URPL, EMA oraz FDA. W przypadku URPL, EMA i FDA nie odnaleziono informacji o działaniach niepożądanych innych, niż przedstawione w ChPL.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii LANA. Na dzień 27.08.2024 r. zgłoszono 2 994 działań niepożądanych. Większość zgłoszeń pochodziła z regionu amerykańskiego (79%) oraz europejskiego (20%) i dotyczyła głównie populacji w wieku produkcyjnym (18-64 lat; ok. 48%). Jednak dla dużego odsetka działań niepożądanych wiek pacjentów był nieznany (40%). Zdecydowanie częściej odnotowywano ww. działania u kobiet (71%).

Poniżej przedstawiono najczęściej (>10%) raportowane działania niepożądane wg WHO.

Tabela 16. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu lanadelumabu wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	1 645 (19%)
HAE ogółem	1 635
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 338 (15%)
ból w miejscu wstrzyknięcia	289
nieskuteczność leku	219
rumień w miejscu wstrzyknięcia	104
Urazy, zatrucia, komplikacje proceduralne	1 146 (13%)
problem pominięcia dawki leku	492
nieodpowiedni schemat podania leku	316
problem z zastosowaniem leku	121
zastosowanie off-label	111

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>), data odczytu: 27.08.2024

5. Ocena analizy ekonomicznej

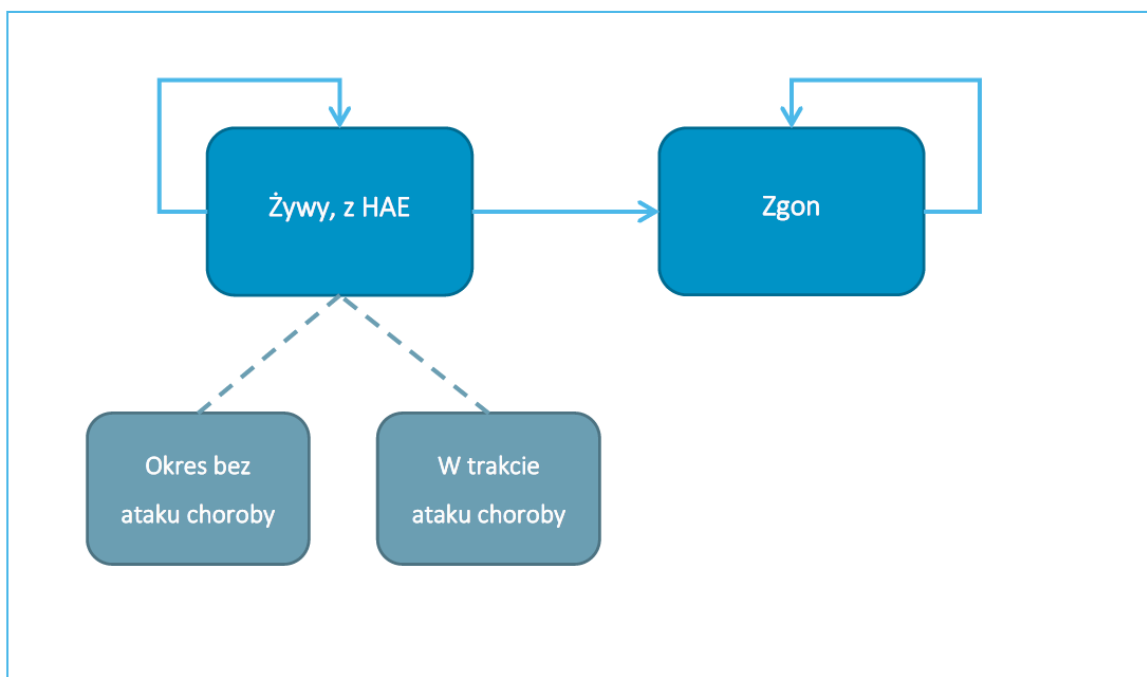
Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było określenie ekonomicznej zasadności rozszerzenia wskazania refundacyjnego preparatu Takhzyro (lanadelumab, LANA) o stosowanie w populacji pacjentów w wieku od 12. roku życia z udokumentowanym rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego I lub II, w przypadku której w okresie ostatnich sześciu miesięcy wystąpiły co najmniej 2 ciężkie ataki choroby z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego. W odpowiedzi na pismo Agencji ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił analizy dla pacjentów, u których wystąpiło 6 ciężkich ataków choroby (zgodnie ze zmianami w programie wprowadzonymi przez MZ), co jednak nie miało wpływu na wyniki analizy ekonomicznej.

Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów porównującą stosowanie profilaktyki LANA vs. bez profilaktyki (PLC). W obydwu ramionach modelu stosowano refundowane leczenie ratunkowe w przypadku wystąpienia ataku HAE. Perspektywa NFZ (marginalne koszty pacjenta dot. jedynie odpłatności ryczałtowej za leki ratunkowe), dożywotni horyzont czasowy (60-letni). Model Markowa wnioskodawcy uwzględniał dwa stany zdrowia – żywy pacjent z HAE, podczas którego mógł wystąpić atak HAE, oraz zgon. Schemat modelu wnioskodawcy poniżej.



Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna na podstawie badania HELP-03. Uwzględniono koszty leków i ich podania, diagnostyki i monitorowania oraz koszty leczenia ataków HAE, w tym z wykorzystaniem refundowanego ikatybantu, inhibitora C1-esterazy oraz konestatu alfa. Użyteczności w analizie podstawowej na podstawie badania Fijen 2023.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 17. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – analiza użyteczności kosztów

Kategoria	LANA	PLC
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	18,38	14,38
Koszt inkrementalny [zł]	-	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	-	4,00
ICUR [zł/QALY]	-	[redacted] bez RSS: 1 919 342

Stosowanie LANA w miejsce PLC droższe i lepsze. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted] i 1,92 mln zł bez RSS. Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 190 380 zł/QALY.

W ostatecznie przekazanym modelu RSS został źle zaimplementowany, co jednak nie ma wpływu na wnioskowanie (ICUR wg analityków Agencji [redacted]; patrz rozdział 5.3.1 *Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy*).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Progowe ceny zbytu netto leku Takhzyro, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynoszą [redacted]

W ostatecznie przekazanym modelu RSS został źle zaimplementowany (patrz rozdział 5.3.1 *Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy*). Cena progowa z RSS po wprowadzeniu poprawek analityków Agencji wyniosła [redacted]

Wnioskodawca przedstawił badanie RCT dowodzące wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami, zatem **nie zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

W analizie deterministycznej przetestowano m.in. alternatywne wartości użyteczności, alternatywne parametry opisujące częstość występowania napadów HAE czy pozostanie wszystkich pacjentów przy podawaniu LANA co dwa tygodnie (łącznie 43 scenariusze). [redacted]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 18. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Po przedstawieniu uzupełnień w ramach wymagań minimalnych
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności (60-letni)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMIT, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, założenia, wybór komparatorów i struktura modelu prawidłowe.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Analitycy Agencji zwrócili uwagę na bardzo wysoką wartość użyteczności u pacjentów bez ataków HAE (0,94). Użyteczność na tym poziomie jest znacznie większa niż średnia użyteczność w polskiej populacji, przy czym dotyczy pacjentów zmuszonych do stosowania leczenia profilaktycznego napadów HAE. Przyjęta przez wnioskodawcę wartość wydaje się mało prawdopodobna.

Wykorzystanie w obliczeniach alternatywnego źródła użyteczności dostępnego w modelu wnioskodawcy za Nordenfelt 2017 (użyteczność u pacjenta bez ataków 0,88; w czasie ataku 0,51 zamiast 0,42) prowadzi do zwiększenia ICUR

natomiast różnica w efektach zdrowotnych spada z 4,00 do 2,18 QALY. Wnioskodawca wykorzystał dane z publikacji Nordenfelt 2017 w ramach analizy wrażliwości.

5.3.3. Ocena walidacji

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W ostatecznie przekazanym modelu RSS został źle zaimplementowany, co jednak nie wydaje się mieć wpływu na wnioskowanie.

Wnioskodawca odnalazł jedną analizę ekonomiczną dotyczącą ocenianego problemu zdrowotnego, Agboola 2019. W odnalezionej analizie oszacowano, że stosowanie LANA w horyzoncie dożywotnym wiąże się z 18,66 QALY vs. 17,47 QALY dla PLC (różnica 1,19 QALY). Wnioskodawca wskazuje, że wynika to z wykorzystania innego zestawu użyteczności. Analitycy zwracają uwagę, że w ww. analizie przyjęto 3% stopę dyskontową dla efektów, natomiast w Polsce stosowana jest stopa 3,5%. Niemniej, mając na uwadze wysoką wartość użyteczności pacjentów bez ataków, wartości użyteczności wydają się jednym z głównych źródeł niepewności w przedstawionym modelu. Nie wpływa to jednak na ostatecznie wnioskowanie z uwagi na wartości ICUR znacznie wyższe od przyjętego prognozy użyteczności kosztowej.

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ostatecznie przekazanym modelu RSS został źle zaimplementowany, co jednak nie ma wpływu na wnioskowanie

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z rozszerzeniem wskazania refundacyjnego lanadelumabu (Takhzyro) o pacjentów w wieku od 12. roku życia z udokumentowanym rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego typu I lub II, u których w okresie ostatnich 6 miesięcy wystąpiło co najmniej 2 ciężkie ataki choroby z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego. W odpowiedzi na pismo Agencji ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił analizy dla pacjentów, u których wystąpiło 6 ciężkich ataków choroby (zgodnie ze zmianami w programie wprowadzonymi przez MZ). Był to jeden ze scenariuszy analizy wrażliwości, który w niniejszej AWA przedstawiono jako wyniki analizy podstawowej.

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną i zidentyfikowane na etapie adaptacji modelu znikome koszty medyczne ponoszone przez pacjentów, które mają marginalny wpływ na wyniki analizy, perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta.

W analizie wpływu na budżet, poza zdefiniowanym komparatorem (brak rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków), uwzględniono koszty związane z monitorowaniem leczenia w programie lekowym i koszty monitorowania leczenia w przypadku braku rutynowego leczenia zapobiegawczego, a także koszty leczenia farmakologicznego ataków choroby.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja



Udziały

Przyjęto założenie, że w ramach wnioskowanego programu lekowego, zarówno w I, jak i II roku analizy, 100% pacjentów zakwalifikowanych do PL będzie leczonych lanadelumabem – udział lanadelumabu w rynku wyniesie 100% w całym horyzoncie analizy.

Wariant scenariusza minimalnego określono w oparciu o dynamikę wchodzenia pacjentów do PL. Założono, że liczebność populacji docelowej zostanie osiągnięta w 26 cyklu modelu w przeciwieństwie do scenariusza podstawowego zakładającego osiągnięcie populacji docelowej w 20 cyklu horyzontu analizy. W scenariuszu maksymalnym przyjęto założenie, że żaden pacjent nie przerywa leczenia.

Koszty

W ramach niniejszej analizy rozważano uwzględnienie następujących kosztów bezpośrednich medycznych: koszt lanadelumabu, koszt podania lanadelumabu, koszt diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia farmakologicznego ataków choroby.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 19. Liczebność populacji wg wnioskodawcy (zgodne z projektem PL, tj. co najmniej 6 ataków)

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet – oszacowania wnioskodawcy [zł]

Wariant	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Minimalny	5 018 148,66	14 327 407,65	5 018 148,66	14 327 407,65
Prawdopodobny	6 523 593,26	17 119 769,71	6 523 593,26	17 119 769,71
Maksymalny	6 523 593,26	17 119 769,71	6 523 593,26	17 119 769,71
Scenariusz nowy				
Minimalny	■	■	31 472 603,51	73 134 831,62
Prawdopodobny	■	■	40 914 384,56	84 217 768,09
Maksymalny	■	■	42 780 105,03	89 955 394,26
Koszty leku Takhzyro				
Minimalny	■	■	■	■
Prawdopodobny	■	■	■	■
Maksymalny	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Minimalny	■	■	26 454 454,85	58 807 423,96
Prawdopodobny	■	■	34 390 791,30	67 097 998,38
Maksymalny	■	■	36 256 511,77	72 835 624,55

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją (rozszerzenie wskazań) produktu leczniczego Takhzyro spowoduje ■ i wzrost wydatków NFZ w wariantcie bez RSS o 34,39 mln zł w I roku i o 67,10 mln zł w II roku refundacji. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Takhzyro wynosi ■

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Liczebność populacji docelowej oszacowano [redacted] [redacted] W analizie wrażliwości liczbę pacjentów z innymi liczbami wymaganych ataków prawdopodobnie [redacted], jednak nie zostało to jednoznacznie wyjaśnione. Dodatkowo ze względu na brak źródła [redacted] nie ma możliwości weryfikacji oszacowań populacji docelowej.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wykonano analizę w horyzoncie 2-letnim.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla analizowanych scenariuszy

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również, czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet i/lub w uzupełnieniu analiz.

Ograniczenia wg wnioskodawcy:

Ograniczeniem analizy jest nieoptymalny zasób danych epidemiologicznych na wybranych etapach szacowania populacji docelowej.

W analizie, szacowano wzrost kosztów przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzą do programu lekowego w danym roku analizy. Podejście takie jest zgodne z obserwowaną w rzeczywistości praktyką kontraktowania oraz włączania pacjentów do programów lekowych w Polsce. W modelu BIA zaimplementowano założenia oraz wyniki analizy ekonomicznej (AE 2024). Przyjęte podejście uwzględnia wzrost kosztów związanych z wprowadzeniem rozszerzonego programu lekowego. Koszty uwzględnione w modelu oszacowano na podstawie wyników kosztowych modelu bez dyskontowania – odzwierciedla to rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku. Należy podkreślić, że ograniczenia modelowania przeprowadzonego w analizie ekonomicznej, dotyczą również analizy wpływu na budżet.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Scenariusz podstawowy wnioskodawcy został przygotowany zgodnie z pierwotnie wnioskowanym wskazaniem, tj. dla populacji pacjentów z min. 2 ciężkimi atakami HAE wymagającymi użycia leku doraźnego w okresie pół roku. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca sprawdzał jaki wpływ na budżet miałyby zawężenie wnioskowanego wskazania do: populacji, w której wystąpi:

- 4 i więcej ciężkich ataków /pół roku (scenariusz nr 1),
- 6 i więcej ataków/pół roku (scenariusz nr 2),
- 12 i więcej ataków/pół roku (scenariusz nr 3).

Zgodnie ze zmianami wprowadzonymi przez MZ w projekcie programu lekowego, tj. zawężenie kryteriów włączenia do wymaganych co najmniej 6 ataków na pół roku, wyniki scenariusza nr 2 analizy wrażliwości zostały przedstawione jako wyniki analizy podstawowej.

W analizie wrażliwości nie testowano wpływu zmian innych parametrów na wyniki analizy wpływu na budżet.

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet, przy uwzględnieniu różnych liczb ataków na pół roku.

Wariant	Populacja docelowa	Perspektywa NFZ (z RSS)	
		I rok	II rok
co najmniej 2 ataki na pół roku (pierwotne założenie wnioskodawcy)	■	■	■
co najmniej 4 ataki na pół roku (sc. nr 1 AW)	■	■	■
co najmniej 6 ataków na pół roku (sc. nr 2 AW - aktualny sc. podstawowy)	■	■	■
co najmniej 12 ataków na pół roku (sc. nr 3 AW)	■	■	■

Analiza wrażliwości wykazała, że alternatywne przyjęcie liczby wymaganych ataków ma znaczący wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet. W żadnym ze scenariuszy analizy wrażliwości wnioskowanie nie uległo zmianie.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Zgodnie z prośbą Ministerstwa Zdrowia dołączoną do wniosku refundacyjnego dla leku Takhzyro przeprowadzono oszacowania własne Agencji, jako dodatkowy scenariusz analizy wpływu na budżet, w ramach którego zostanie oceniona kwestia zawężenia zaproponowanych w załączonym programie kryteriów kwalifikacji - jedynie do pacjentów z lokalizacjami ataków HAE ograniczonymi do brzucha, krtani, gardła, narządów płciowych, twarzy (w stosunku do obowiązującego aktualnie zapisu w tym zakresie – dodanie dwóch lokalizacji, tj. twarz i narządy płciowe).

Według opinii Konsultant Krajowej (KK) w dz. alergologii – prof. Kariny Jahnz-Różyk – nie ma danych klinicznych, które wskazywałyby, że lokalizacja ataków jest kryterium decydującym o wdrożeniu leczenia profilaktycznego. U co drugiego pacjenta doświadczającego ciężkich obrzęków w różnych lokalizacjach dojdzie do przynajmniej jednego ataku zagrażającego życiu obejmującego krtani. Zniesienie ograniczenia leczenia ze względu na lokalizacje ataków (zgodnie z projektem programu lekowego) wpłynęłoby na poprawę sytuacji pacjentów. Podobne stanowisko wyrazili wszyscy pozostali eksperci, tj. prof. Gawlik i dr Matuszewski.

Według prof. Jahnz-Różyk oraz prof. Gawlika, ok. 90% pacjentów z co najmniej 6 atakami i z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy ma ataki zlokalizowane w obrębie brzucha, krtani, gardła, narządów płciowych lub twarzy.

Dr Tomasz Matuszewski, ekspert Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) wskazuje, że 60-80% stanowią pacjenci z atakami HAE zlokalizowanymi w obrębie brzucha, krtani, gardła, narządów płciowych lub twarzy, jednocześnie podkreślając, że ograniczenie profilaktyki do lokalizacji ataków HAE nie ma uzasadnienia medycznego.

Poniżej przedstawiono oszacowania własne, z użyciem modelu wnioskodawcy i uwzględnieniu 90% (tj. 79 pacjentów) oraz 60% (tj. 53 pacjentów) populacji docelowej, zgodnie z ww. opinią ekspertów klinicznych.

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet – oszacowania własne, przy uwzględnieniu lokalizacji ataku (brzuch, krtani, gardło, narządy płciowe lub twarz), zgodnie z opinią KK w dz. alergologii dla n=79 [mln zł]

Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty leku Takhzyro (min - max)			
■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■
Koszty inkrementalne (min - max)			
■ ■	■ ■	■ ■	■ ■

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet – oszacowania własne, przy uwzględnieniu lokalizacji ataku (brzuch, krtani, gardło, narządy płciowe lub twarz), zgodnie z opinią eksperta PTA dla n=53 [mln zł]

Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty leku Takhzyro (min - max)			
■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■
Koszty inkrementalne (min - max)			
■ ■	■ ■	■ ■	■ ■

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

1. Według Konsultant Krajowej w dziedzinie alergologii zapisy programu w sposób niejednoznaczny definiują postępowanie u ciężarnych i karmiących kobiet i część z nich może nie skorzystać z ocenianej technologii. Zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu 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. Eksperti kliniczni opowiadają się za wprowadzoną w aktualnym projekcie programu lekowego zmianą, polegającą na zniesieniu kwalifikacji do programu na podstawie lokalizacji ataków HAE, ze względu na brak uzasadnienia medycznego takiego ograniczenia.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Takhzyro (lanadelumab) w przedmiotowym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 21.08.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: „Takhzyro” oraz „lanadelumab”. Odnaleziono osiem opublikowanych rekomendacji refundacyjnych, tj. sześć dokumentów europejskich (NICE 2019, SMC 2019, HAS 2019, NCPE 2020, G-Ba 2021, ZN 2023) oraz po jednym dokumencie wytycznych kanadyjskich (CADTH 2019) i australijskich (PBAC 2021). Większość rekomendacji dla refundacji Takhzyro w populacji w wieku ≥ 12 lat z nawracającymi atakami HAE była pozytywna (NICE 2019, SMC 2019, HAS 2019, ZN 2023, CADTH 2019, PPBAC 2021), jedynie irlandzkie NCPE 2020 wskazywało, że nie zaleca się finansowania Takhzyro ze względu na potrzebę poprawy jego efektywności kosztowej (ostatecznie zatwierdzono jednak refundację ww. leku po negocjacjach cenowych). Niemieckie G-Ba 2021 podkreślało brak dodatkowych korzyści Takhzyro w odniesieniu do technologii alternatywnych, z kolei francuskie HAS 2019 pomimo wykazanych ograniczeń wskazywało na niewielką poprawę rzeczywistych korzyści wnioskowanej technologii.

Wśród rekomendacji pozytywnych, zarówno brytyjskie wytyczne (NICE 2019, SMC 2019), jak i kanadyjskie (CADTH 2019) wskazywały na dodatkowe ograniczenia/warunki w zakresie refundacji Takhzyro. Wśród nich wymieniano m.in. ograniczenie wskazania do pacjentów z HAE typu I lub II, którzy kwalifikowaliby się do długoterminowego profilaktycznego leczenia inhibitorem C1-esterazy, obniżenie ceny leku oraz wystąpienie co najmniej 2 ataków w ciągu tygodnia w 8 tygodniowym okresie obserwacji (NICE 2019) lub co najmniej 3 ataków w dowolnym 4-tyg. okresie przed rozpoczęciem leczenia lanadelumabem, które wymagały zastosowania nagłego leczenia w formie iniekcji (CADTH 2019). CADTH podkreślał jednak, że nie ma powszechnie akceptowanego progu częstości ataków HAE, który uzasadniałby rozpoczęcie długoterminowej terapii profilaktycznej. Z kolei wytyczne australijskie (PBAC 2021) zaznaczały, że do leczenia Takhzyro będą kwalifikowani pacjenci, u których wystąpi co najmniej 12 leczonych nagłych ataków HAE w okresie 6 miesięcy.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 25. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Takhzyro (lanadelumab)

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
NICE 2019 (UK)	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z nawracającymi atakami HAE	<p>Pozytywna rekomendacja z ograniczeniami</p> <p>Produkt leczniczy Takhzyro jest zalecany jako opcja terapeutyczna celem zapobiegania nawracającym napadom HAE u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, pod warunkiem, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy kwalifikują się do długoterminowego profilaktycznego leczenia inhibitorem C1 esterazy, zgodnie z zasadami stosowanymi przez komitet NHS (a więc wystąpiły u nich co najmniej 2 istotne klinicznie napady/ataki [odpowiadające definicji przyjętej przez komitet NHS] w ciągu tygodnia przez okres 8 tygodni, pomimo stosowania doustnego leczenia profilaktycznego lub w przypadku, gdy taka terapia jest przeciwwskazana lub nietolerowana), • najniższa częstość dawkowania LANA będzie stosowana zgodnie ze wskazaniami ChPL, czyli jeśli u chorego odnotowano stabilizację choroby, bez napadów (ang. stable, attack-free phase), • podmiot odpowiedzialny dostarczy lek zgodnie z ustaleniami handlowymi. <p>Chociaż oszacowania w zakresie efektywności kosztowej dla LANA vs inhibitory C1 były niepewne, większość mieściła się w zakresie, który NICE zwykle uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS. Dlatego LANA jest zalecany wyłącznie osobom</p>

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
		kwalifikującym się do długoterminowego profilaktycznego leczenia zgodnie z polityką zlecenia usług NHS w Anglii.
SMC 2019 (Szkocja)	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z nawracającymi atakami HAE	<p>Pozytywna rekomendacja z ograniczeniami</p> <p>W ramach oceny wydano pozytywną rekomendację dla produktu leczniczego Takhzyro jako terapii zapobiegającej nawracającym napadom dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ograniczeniem do pacjentów z HAE typu I lub II, którzy kwalifikowaliby się do długoterminowego profilaktycznego leczenia inhibitorem C1-esterazy.</p> <p>Rekomendacja ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonego programu NHS Scotland Patient Access Scheme (PAS) zapewniającego wyniki w zakresie opłacalności, na których oparto decyzję.</p>
HAS 2019 (Francja)	Dzieci i osoby dorosłe w wieku ≥ 12 lat z nawracającymi, ciężkimi atakami HAE, po niepowodzeniu leczenia 1. rzutu przez 3-6 mies.	<p>Pozytywna rekomendacja</p> <p>Produkt leczniczy Takhzyro zapewnia niewielką poprawę rzeczywistych korzyści (ASMR IV) w zakresie długoterminowego leczenia profilaktycznego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których występują ciężkie i nawracające ataki HAE oraz nietolerancja lub niewystarczająca kontrola zapobiegawczego leczenia pierwszego rzutu przez 3-6 mies. w ramach aktualnej praktyki.</p> <p>Komparatorem w analizie był produkt leczniczy Cinryze (inhibitor C1) podawany dożylnie.</p> <p>W zakresie podjęcia decyzji rozważono takie aspekty jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> wykazana wyższość Takhzyro (lanadelumab) vs PLC w zakresie potwierdzonej przez badaczy redukcji liczby napadów drgawkowych w całym okresie trwania badania (26 tyg.) wyrażonym jako miesięczny wskaźnik napadów (kryterium oceny głównej), brak rzetelnych danych porównawczych z aktywnym komparatorem, gdy takie porównanie było możliwe, ograniczony zakres (eksploracyjny charakter) wyników zaobserwowanych w jakości życia (ważne kryterium mając na uwadze charakterystykę choroby i metody jej leczenia), korzystny profil bezpieczeństwa Takhzyro, praktyczność sposobu podawania podskórnego leku.
CADTH 2019 (Kanada)	Młodzież i dorośli z atakami HAE	<p>Pozytywna rekomendacja z warunkami</p> <p>Zaleca się objęcie refundacją produktu Takhzyro w ramach rutynowej profilaktyki napadów HAE pod następującymi warunkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek co najmniej 12 lat; rozpoznanie HAE typu I lub II przez lekarza specjalistę posiadającego doświadczenie w zakresie diagnostyki HAE; wystąpienie co najmniej 3 ataków HAE w dowolnym 4-tygodniowym okresie przed rozpoczęciem leczenia LANA, które wymagały zastosowania nagłego leczenia w formie iniekcji. <p>CADTH podkreśla, że nie ma powszechnie akceptowanego progu częstości ataków HAE, który uzasadniałby rozpoczęcie długoterminowej terapii profilaktycznej. Średnia wyjściowa częstość ataków u pacjentów w badaniu HELP wynosiła od 3 do 4 ataków w okresie 4 tyg., co według ekspertów klinicznych konsultowanych przez CADTH jest zgodne z częstością ataków u pacjentów, którzy prawdopodobnie rozpoczną długoterminową terapię profilaktyczną w praktyce klinicznej.</p> <p>Określa się również kryteria przedłużenia leczenia (kryteria odpowiedzi na leczenie), tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocenę odpowiedzi na leczenie należy przeprowadzić po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia; odpowiedź na leczenie definiuje się jako zmniejszenie liczby ataków HAE, w przypadku których zastosowano nagłe leczenie w postaci iniekcji w ciągu pierwszych 3 mies. leczenia, w porównaniu do odsetka ataków obserwowanych przed rozpoczęciem leczenia; po wstępnej 3-mies. ocenie pacjentów należy przeprowadzać co 6 mies. kolejne oceny pod kątem odpowiedzi; ciągłą odpowiedź (kontynuację odpowiedzi) definiuje się jako brak wzrostu liczby ataków HAE, w przypadku których zastosowano nagłe leczenie w postaci iniekcji, w porównaniu z liczbą ataków obserwowanych przed rozpoczęciem leczenia. <p>Wśród znaczących kryteriów przerwania leczenia wskazuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> niewystarczającą odpowiedź lub jej brak (tj. liczba ataków HAE się nie zmniejsza w ciągu pierwszych 3 mies. leczenia; lub liczba ataków wzrasta względem okresu przed rozpoczęciem leczenia);

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
		Wśród warunków związanych z negocjacjami cenowymi, sugeruje się obniżenie ceny leku.
NCPE 2020 (Irlandia)	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z nawracającymi atakami HAE	<u>Negatywna rekomendacja*</u> Nie zaleca się finansowania LANA dopóki nie poprawi się jego efektywność kosztowa w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia. Po analizie danych przedstawionych przez firmę farmaceutyczną stwierdzono, że LANA może działać równie dobrze lub lepiej niż inne aktualnie stosowane metody leczenia przewencyjnego HAE. Jednak koszt LANA jest zbyt wysoki w porównaniu do aktualnej praktyki. Komparatorami w analizie były inhibitory C1, Cinryze oraz Berinert. * HSE zatwierdza refundację Takhzyro w danej populacji docelowej po poufnych negocjacjach cenowych we wrześniu 2021 r.
G-Ba 2021 (Niemcy)	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z nawracającymi atakami HAE	<u>Brak dodatkowych korzyści w odniesieniu do komparatora</u> Jest to ponowna ocena korzyści leku sierociego Takhzyro, w rutynowej profilaktyce nawracających napadów HAE u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, po przekroczeniu limitu obrotu 50 mln EUR. Jako komparator przyjęto rutynową profilaktykę z inhibitorem esterazy C1. Ze względu na ograniczenia przedstawionych przez firmę badań i porównań nie udowodniono dodatkowych korzyści lanadelumabu w porównaniu z wybranym komparatorem.
PBAC 2021 (Australia)	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z nawracającymi atakami HAE	<u>Pozytywna rekomendacja</u> Zaleca się umieszczenie LANA w profilaktyce nawracających napadów HAE u pacjentów w wieku ≥ 12 lat. PBAC zwraca uwagę, że danazol nie jest już dostępny w Australii i że obecnie nie jest dostępna interwencja dla pacjentów z częstością napadów wynoszącą ≤ 8 ataków na miesiąc. Istnieje duże zapotrzebowanie kliniczne na skuteczne i tolerowane terapie profilaktyczne w przypadku danej jednostki chorobowej. Pacjenci, u których wystąpi co najmniej 12 leczonych nagłych ataków HAE w okresie 6 mies., są kwalifikowani do leczenia LANA.
ZN 2023 (Królestwo Niderlandów)	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z nawracającymi atakami HAE	<u>Pozytywna rekomendacja</u> National Health Care Institute, tj. Holenderski Instytut Opieki Zdrowotnej zaleca w wyniku przeprowadzonej oceny uwzględnienie Takhzyro (lanadelumab) w Liście 1B, w systemie refundacji leków (nd. Geneesmiddelenvergoedingssysteem, GVS). Lanadelumab stosuje się w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom HAE u pacjentów w wieku od 12 lat.

ASMR, kliniczna wartość dodana leku (fr. Amélioration du service médical rendu); CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; G-Ba, Der Gemeinsamer Bundesausschuss; HAE, dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. hereditary angioedema); HAS, Haute Autorité de Santé; LANA, lanadelumab; NCPE, National Centre for Pharmacoeconomics; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – Australia; PLC, placebo; SMC, Scottish Medicines Consortium; ZN, Zorginstituutnederland

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 26. Warunki finansowania leku Takhzyro w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w UE i EFTA

	Dostępność w obrocie	Produkt refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	TAK		
Belgia	TAK	TAK		
Bulgaria	TAK	TAK		
Chorwacja	TAK	NIE		
Cypr	ND	ND		
Czechy	NIE	ND		
Dania	TAK	TAK		
Estonia	TAK	TAK		
Finlandia	TAK	TAK		
Francja	TAK	TAK		
Grecja	ND	ND		
Hiszpania	TAK	TAK		
Holandia	TAK	TAK		
Irlandia	TAK	TAK		
Islandia	TAK	TAK		
Liechtenstein	NIE	ND		
Litwa	ND	ND		
Luksemburg	TAK	TAK		
Łotwa	ND	ND		
Malta	ND	ND		
Niemcy	TAK	TAK		
Norwegia	TAK	TAK		
Portugalia	TAK	TAK		
Rumunia	TAK	TAK		
Słowacja	TAK	TAK		
Słowenia	ND	ND		
Szwajcaria	TAK	TAK		
Szwecja	TAK	TAK		
Węgry	ND	ND		
Włochy	TAK	TAK		

HAE, dziedziczny obrzęk naczynioruchowy; ND, nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Takhzyro (lanadelumab) w ocenianym wskazaniu refundacyjnym jest dostępny w obrocie i finansowany w większości krajów UE i EFTA (tj. w 20 na 30 analizowanych państw).

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 26.07.2024 r., znak PLR.4500.1112.2024.14.KKL (data wpływu do AOTMiT 26.07.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12.05.2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Takhzyro (lanadelumab), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 1 amp.-strzyk., GTIN 00642621076103, w ramach programu lekowego „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10 D84.1)”.

Alternatywne technologie medyczne

W związku z tym, że lanadelumab (LANA) jest obecnie jedyną refundowaną opcją profilaktyki długoterminowej ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [HAE (populacja ≥ 12 lat, co najmniej 12 ataków HAE na 6 miesięcy)], komparatorem dla wnioskowanej technologii jest brak rutynowej profilaktyki napadów HAE (placebo).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Przedstawione w analizie klinicznej dane dotyczą szerszej populacji niż populacja wnioskowana uwzględniona w aktualnej propozycji programu lekowego. Niemniej dane kliniczne nie ulegną zmianie ze względu na brak szczegółowych wyników w podgrupach z dokładnym podziałem na liczbę ataków przed wdrożeniem leczenia.

W ramach przeglądu systematycznego dla lanadelumabu (LANA) w porównaniu z brakiem profilaktyki (placebo, PLC) włączono 2 badania RCT tj. DX-2930-02 (faza Ib) oraz HELP (faza 3, wraz z jego otwartym przedłużeniem HELP OLE) dotyczące leczenia zapobiegawczego nawracających ataków HAE. Nie przeprowadzono metaanalizy uwzględniającej wyniki ww. badań pierwotnych ze względu na ich silną heterogeniczność.

Oprócz ww. badań, w wyniku przeszukania baz informacji medycznej do analizy klinicznej włączono również 9 badań obserwacyjnych dla LANA w profilaktyce napadów HAE, przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (badanie CHOPIN, Buttgereit 2021, Latysheva 2023, Bouillet 2020, Dorr 2021, Martinez-Saguer 2020a, Tachdjian 2024, EMPOWER, Soteris 2023) oraz 4 przeglądy dot. m.in. skuteczności i bezpieczeństwa LANA (Hwang 2019, Nicola 2019, Syed 2019 i Beard 2022).

W przedmiotowej analizie uwzględniono wyniki wyłącznie dla grup chorych otrzymujących LANA w dawce 300 mg co 2 lub 4 tyg., ze względu na zapisy ChPL i proponowany program lekowy.

Lanadelumab (LANA 300 mg) vs placebo (PLC) w badaniach HELP (+HELP OLE) i DX-2930-02

Kluczowe punkty końcowe dot. częstości ataków HAE i jakości życia

Wyniki w zakresie analizowanych punktów końcowych dot. częstości ataków, wymogu leczenia ratunkowego, ich stopnia nasilenia i lokalizacji oraz odpowiedzi na leczenie (ORR) wskazywały w większości przypadków na korzystny profil LANA w stosunku do braku profilaktyki (PLC).

W zakresie średniej liczby ataków HAE na miesiąc odnotowano jej istotne zmniejszenie zarówno dla porównania LANA w dawce 300 mg co 2 tyg. (RR=0,13 [95% CI: 0,07; 0,24], $p<0,001$), jak i dla LANA w dawce 300 mg co 4 tyg. (RR=0,27 [95% CI: 0,18; 0,41], $p<0,001$) w stosunku do PLC, w badaniu HELP (pierwszorzędowy punkt końcowy). W przedłużeniu ww. badania, tj. HELP OLE, leczenie LANA 300 mg co 2 tyg. zmniejszyło częstość napadów HAE o 87,4% w porównaniu z wartością wyjściową. Istotną zmianę w zakresie ww. liczby ataków HAE odnotowano również w RCT DX-2930-02 dla porównania LANA 300 mg co 2 tyg. z PLC (100% redukcja ataków HAE na tydzień w stosunku do wartości wyjściowych w grupie LANA). Jednak grupa leczona LANA to 4 pacjentów w ww. badaniu.

Zarówno w badaniu HELP, jak i jego przedłużeniu HELP OLE odpowiedź na leczenie LANA była istotna i osiągnięto zmniejszenie liczby ataków HAE o $\geq 50\%$ u blisko 100% badanych (96,6% w HELP OLE). W przypadku ponad 90% redukcji liczby ataków odsetki te były mniejsze, ale nadal przekraczały 55% badanych w grupie leczonej LANA.

W zakresie średniej liczby ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego na miesiąc odnotowano zmniejszenie ich częstości o 87% w grupie LANA 300 mg co 2 tyg. (RR=0,13 [95% CI: 0,07; 0,25], $p<0,001$) oraz o 74% w grupie LANA 300 mg co 4 tyg. (RR=0,26 [95% CI: 0,16; 0,41], $p<0,001$) w porównaniu do PLC (badanie HELP). Zbliżoną zmianę odnotowano również w przedłużeniu badania HELP OLE, gdzie redukcja ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego wyniosła 93,4%.

We wszystkich analizowanych badaniach najczęściej występującymi atakami HAE były ataki o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego. Zgodnie z badaniem HELP, stosowanie LANA 300 mg co 4 tyg. wiązało się z istotnie zmniejszoną średnią liczbą ataków o nasileniu umiarkowanym (RR=0,57 [95% CI: 0,32; 0,99], p=0,045), w porównaniu do PLC. Natomiast stosowanie LANA 300 mg co 2 tyg. wiązało się z istotnie zmniejszoną średnią liczbą ataków o nasileniu ciężkim (RR=0,22 [95% CI: 0,05; 0,88], p=0,032) w porównaniu z PLC. W przedłużeniu HELP OLE odnotowano również istotną zmianę częstości ataków o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (redukcja o 84,3%).

W badaniu HELP, zarówno w grupie LANA 300 mg co 2 tyg., jak i LANA 300 mg co 4 tyg. w porównaniu z PLC istotnie rzadziej występowały ataki o charakterze obrzęku jamy brzusznej (odpowiednio RR=0,39 [95% CI: 0,23; 0,68], p<0,001 i RR=0,69 [95% CI: 0,49; 0,96], p=0,026) oraz o charakterze obrzęku obwodowego (odpowiednio RR=0,37 [95% CI: 0,21; 0,64], p<0,001 i RR=0,46 [95% CI: 0,29; 0,72], p<0,001). Dla ataków HAE o charakterze obrzęku krtani różnice nie były istotne statystycznie.

W przypadku długotrwałej profilaktyki LANA zaobserwowano klinicznie istotną poprawę jakości życia związaną ze stanem zdrowia wg wyników kwestionariusza Angioedema Quality of Life (AE-QoL (HELP OLE, w 136 tyg.)). Najlepsze wyniki odnotowywano w leczeniu LANA 300 mg co 2 tyg. Blisko 49% badanych z grupy, która wcześniej uczestniczyła w badaniu HELP (rollovers) osiągnęło wcześniej zdefiniowaną 6-punktową MCID, z kolei w grupie non-rollovers (która rozpoczynała leczenie LANA dopiero w momencie przedłużenia badania) – ok. 75%.

Bezpieczeństwo

W analizowanych badaniach (HELP, HELP OLE oraz DX-2930-02) lanadelumab (LANA) charakteryzował się dobrym profilem bezpieczeństwa a większość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) obejmowała zdarzenia niepożądane dotyczące miejsca podania leku.

Lanadelumab (LANA 300 mg) w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE)

Wyniki odnalezionych RWE (CHOPIN, Buttgereit 2021, Latysheva 2023, Bouillet 2020, Dorr 2021, Martinez-Saguer 2020a, Tachdjian 2024, EMPOWER, Soteris 2023) wskazują na istotną poprawę w zakresie kontroli ataków HAE i zmniejszenia częstości stosowania leczenia ratunkowego, jak również poprawę jakości życia.

Polskie badanie obserwacyjne CHOPIN (Kucharczyk 2024, analiza okresowa), w którym oceniano skuteczność praktyczną LANA w ramach funkcjonującego programu lekowego B.122, wykazało, że profilaktyka ww. lekiem odpowiada za ponad 98% redukcję częstości ataków HAE z 2,63 do 0,05 ataku na 4 tygodnie. Znaczną poprawę odnotowano również w zakresie jakości życia pacjentów z HAE, szczególnie w zakresie kontroli objawów choroby i samego funkcjonowania pacjentów. LANA był dobrze tolerowany a zgłoszone AE były o łagodnym nasileniu (ból w miejscu podania, rumień i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, infekcja dróg oddechowych). Badanie to dotyczyło jednak małej liczby badanych (n=16).

Lanadelumab (LANA 300 mg) w badaniach wtórnych

Wyniki odnalezionych przeglądów (Hwang 2019, Nicola 2019, Syed 2019 i Beard 2022) potwierdzały skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa LANA 300 mg w profilaktyce długoterminowej ataków HAE, wykazany w ww. badaniach pierwotnych. LANA 300 mg wydłuża istotnie czas bez ataku HAE, zmniejsza ryzyko ataku i wpływa na podniesienie jakości życia chorych. Wśród najczęściej pojawiających się AE związanych z leczeniem wymieniano zdarzenia związane z miejscem podania leku (np. ból, rumień w miejscu wstrzyknięcia).

Przeglądy opublikowane w 2019 r. były bardzo niskiej jakości wg AMSTAR a jedynie przegląd Cochrane'a (Beard 2022) został zakwalifikowany jako badanie wysokiej jakości.

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu

Do niniejszej analizy włączono najnowsze zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej opublikowane w ostatnich latach, tj. 2020-2024. Należy mieć na uwadze, że lanadelumab jest już refundowany w profilaktyce nawracających napadów HAE, a zmianie ulegają kryteria włączenia do programu lekowego. Odnaleziono polskie wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego i Polskiego Towarzystwa Alergicznego z 2020 roku oraz pięć rekomendacji zagranicznych (WAO/EAACI 2022, ESID & ERN RITA, ASCIA 2022, US HAEA 2020).

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, w ramach profilaktyki stosowany jest osoczo pochodny C1-INH (pdC1-INH), lanadelumab oraz berotralstat, natomiast jako leki drugiego wyboru zaleca się zastosowanie androgenów, a w dalszej kolejności leczenie antyfibrynolityczne.

Odnalezione wytyczne nie odnoszą się do wymaganej liczby ataków i ich lokalizacji.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Stosowanie LANA w miejsce PLC droższe i lepsze. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted] i 1,92 mln zł bez RSS. Aktualna wysokość prognozy użyteczności kosztowej to 190 380 zł/QALY. W ostatecznie przekazanym modelu RSS został źle zaimplementowany, co jednak nie ma wpływu na wnioskowanie (ICUR wg analityków Agencji [redacted]; patrz rozdział 5.3.1 *Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy*).

Progowe ceny zbytu netto leku Takhzyro, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości prognozy, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynoszą [redacted]

W ostatecznie przekazanym modelu RSS został źle zaimplementowany (patrz rozdział 5.3.1 *Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy*). Cena progowa z RSS po wprowadzeniu poprawek analityków Agencji wyniosła [redacted]

Wnioskodawca przedstawił badanie RCT dowodzące wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami, zatem **nie zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne. W analizie deterministycznej przetestowano m.in. alternatywne wartości użyteczności, alternatywne parametry opisujące częstość występowania napadów HAE czy pozostanie wszystkich pacjentów przy podawaniu LANA co dwa tygodnie (łącznie 43 scenariusze). [redacted]

Analitycy Agencji zwrócili uwagę na bardzo wysoką wartość użyteczności u pacjentów bez ataków HAE (0,94). Użyteczność na tym poziomie jest znacznie większa niż średnia użyteczność w polskiej populacji, przy czym dotyczy pacjentów zmuszonych do stosowania leczenia profilaktycznego napadów HAE. Przyjęta przez wnioskodawcę wartość wydaje się mało prawdopodobna.

Wykorzystanie w obliczeniach alternatywnego źródła użyteczności dostępnego w modelu wnioskodawcy za Nordenfelt 2017 (użyteczność u pacjenta bez ataków 0,88; w czasie ataku 0,51 zamiast 0,42) prowadzi do zwiększenia ICUR [redacted] natomiast różnica w efektach zdrowotnych spada z 4,00 do 2,18 QALY. Wnioskodawca wykorzystał dane z publikacji Nordenfelt 2017 w ramach analizy wrażliwości.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z rozszerzeniem wskazania refundacyjnego lanadelumabu (Takhzyro) o pacjentów w wieku od 12. roku życia z udokumentowanym rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego typu I lub II, u których w okresie ostatnich 6 miesięcy wystąpiło co najmniej 2 ciężkie ataki choroby z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego. W odpowiedzi na pismo Agencji ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił analizy dla pacjentów, u których wystąpiło 6 ciężkich ataków choroby (zgodnie ze zmianami w programie wprowadzonymi przez MZ). Był to jeden ze scenariuszy analizy wrażliwości, który w niniejszej AWA przedstawiono jako wyniki analizy podstawowej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją (rozszerzenie wskazań) produktu leczniczego Takhzyro spowoduje [redacted] i wzrost wydatków NFZ w wariantcie bez RSS o 34,39 mln zł w I roku i o 67,10 mln zł w II roku refundacji. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Takhzyro wynosi [redacted]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono osiem rekomendacji refundacyjnych (NICE 2019, SMC 2019, HAS 2019, NCPE 2020, G-Ba 2021, ZN 2023, CADTH 2019, PBAC 2021). Większość rekomendacji dla refundacji Takhzyro w populacji w wieku ≥ 12 lat z nawracającymi atakami HAE była pozytywna (NICE 2019, SMC 2019, HAS 2019, ZN 2023, CADTH 2019, PPBAC 2021), jedynie irlandzkie wytyczne (NCPE 2020) wskazywały, że nie zaleca się finansowania Takhzyro ze względu na potrzebę poprawy jego efektywności kosztowej (ostatecznie zatwierdzono jednak refundację ww. leku po negocjacjach cenowych). Niemieckie G-Ba 2021 podkreślało brak dodatkowych korzyści Takhzyro

w odniesieniu do technologii alternatywnych, z kolei francuskie HAS 2019 pomimo wykazanych ograniczeń wskazywało na niewielką poprawę rzeczywistych korzyści wnioskowanej technologii.

Wśród rekomendacji pozytywnych, zarówno brytyjskie wytyczne (NICE 2019, SMC 2019), jak i kanadyjskie (CADTH 2019) wskazywały na dodatkowe ograniczenia/warunki w zakresie refundacji Takhzyro. Wymieniano m.in. ograniczenie wskazania do pacjentów z HAE typu I lub II, którzy kwalifikowaliby się do długoterminowego profilaktycznego leczenia inhibitorem C1-esterazy, obniżenie ceny leku oraz wystąpienie co najmniej 2 ataków w ciągu tygodnia w 8 tygodniowym okresie obserwacji (NICE 2019) lub co najmniej 3 ataków w dowolnym 4-tyg. okresie przed rozpoczęciem leczenia lanadelumabem, które wymagały zastosowania nagłego leczenia w formie iniekcji (CADTH 2019). Według CADTH nie ma powszechnie akceptowanego progu częstości ataków HAE, który uzasadniałby rozpoczęcie długoterminowej terapii profilaktycznej. Z kolei wytyczne australijskie (PBAC 2021) zaznaczały, że do leczenia Takhzyro będą kwalifikowani pacjenci, u których wystąpi co najmniej 12 leczonych nagłych ataków HAE w okresie 6 miesięcy.

Uwagi do programu lekowego

Według Konsultant Krajowej w dziedzinie alergologii zapisy programu w sposób niejednoznaczny definiują postępowanie u ciężarnych i karmiących kobiet i część z nich może nie skorzystać z ocenianej technologii. Zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu 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.

Eksperti kliniczni wskazują, że obecna forma projektu programu lekowego uwzględniająca zniesienie ograniczenia lokalizacji ataków HAE jest odpowiednia. Brak uzasadnienia medycznego do uwzględnienia kryterium kwalifikacji do programu w postaci szczegółowych lokalizacji ataków HAE.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z wymaganiami minimalnymi.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Beard 2022	Beard N, Frese M, Smertina E, Mere P, Katelaris C, Mills K. Interventions for the long-term prevention of hereditary angioedema attacks. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2022 Nov 3;11(11):CD013403.
Bouillet 2020	Bouillet L, Boccon-Gibod I, Launay D et al. Effectiveness of lanadelumab in the real-world setting: Findings from a temporary authorization of use (ATU) in France for the treatment of hereditary angioedema type 1/2. <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2020, 75(SUPPL 109): 87.
Buttgereit 2021 (RWE Niemcy)	Buttgereit T, Vera C, Weller K, Gutsche A, Grekowitz EM, Aykanat S, Wahn V, Krüger R, Maurer M, Magerl M. Lanadelumab Efficacy, Safety, and Injection Interval Extension in HAE: A Real-Life Study. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2021 Oct;9(10):3744-3751. doi: 10.1016/j.jaip.2021.04.072. Epub 2021 May 20. PMID: 34023564.
Buttgereit 2024 (RWE Niemcy) update	Buttgereit T, Vera Ayala C, Aykanat S, Weller K, Gutsche A, Maurer M, Magerl M. The real life experience goes on: update after 4 years on the first cohort treated with lanadelumab at our center. <i>Front Immunol.</i> 2024 May 10;15:1405317. doi: 10.3389/fimmu.2024.1405317. PMID: 38799421; PMCID: PMC11116806.
CHOPIN	Kucharczyk A, Matuszewski T, Kurowski M et al. Real-world Treatment Outcomes of Lanadelumab in the Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: an Interim Analysis of a Polish, Prospective, Multicenter, Observational Study (CHOPIN). <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2024, 153(2): AB9.
Dorr 2021	Dorr AD, Chopra C, Coulter T et al. Lanadelumab for the prevention of hereditary angio-oedema attacks: A real world UK perspective. <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2021, 76(SUPPL 110): 647-648.
DX-2930-02	Banerji A, Busse P, Shennak M, Lumry W, Davis-Lorton M, et al. Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis. <i>N Engl J Med.</i> 2017 Feb 23;376(8):717-728.
EMPOWER	Bernstein J, Betschel S, Busse P et al. Long-Term Effectiveness and Safety of Lanadelumab in Patients With Hereditary Angioedema From the United States and Canada: Final Data From the EMPOWER Study. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2024, 153(2): AB242. Busse P, Zaragoza-Urdaz R, Betschel S et al. Impact of lanadelumab on patient-reported outcomes in hereditary angioedema in the US and Canada: Interim findings from the EM-POWER Study. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2022, 149(2): AB166. Tachdjian R, Banerji A, Busse P et al. Lanadelumab Effectiveness and Safety in Adolescent Patients With Hereditary Angioedema Aged 12 to <18 Years: Pooled Results From the Real-World ENABLE and EMPOWER Studies. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2024, 153(2): AB78.
HELP	Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, et al. HELP Investigators. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA.</i> 2018 Nov 27;320(20):2108-2121. doi: 10.1001/jama.2018.16773. Erratum in: <i>JAMA.</i> 2019 Apr 23;321(16):1636. Lumry WR, Weller K, Magerl M, Banerji A, et al. HELP Study Investigators. Impact of lanadelumab on health-related quality of life in patients with hereditary angioedema in the HELP study. <i>Allergy.</i> 2021 Apr;76(4):1188-1198. Riedl MA, Maurer M, Bernstein JA, Banerji A, et al. HELP Investigators. Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema attacks. <i>Allergy.</i> 2020 Nov;75(11):2879-2887. Johnston DT, Busse PJ, Riedl MA, Maurer M, Anderson J, et al. HELP Study Investigators. Effectiveness of lanadelumab for preventing hereditary angioedema attacks: Subgroup analyses from the HELP study. <i>Clin Exp Allergy.</i> 2021 Oct;51(10):1391-1395.
HELP OLE	Riedl MA, Bernstein JA, Craig T et al. An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema: design of the HELP study extension. <i>Clin Transl Allergy.</i> 2017;7:36. Banerji A, Bernstein JA, Johnston DT, Lumry WR, et al. HELP OLE Investigators. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study. <i>Allergy.</i> 2022 Mar;77(3):979-990. Lumry WR, Maurer M, Weller K, Riedl MA, et al. HELP OLE Study Group. Long-term lanadelumab treatment improves health-related quality of life in patients with hereditary angioedema. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2023 Jul;131(1):101-108.e3.
Hwang 2019	Hwang G, Johri A, Ng S et al. A review of kallikrein inhibitor lanadelumab in hereditary angioedema. <i>Immunotherapy</i> 2019; 11(11):937-944

Latysheva 2023 (RWE Rosja) Latysheva EA, Manto IA, Aleshina LV et al. Preliminary results of a non-interventional single-center study evaluating the efficacy of long-term use of lanadelumab in routine clinical practice in the Russian Federation. *Russian Journal of Allergy*, 2023, 20(2): 164-176

Martinez-Saguer 2020a Martinez Saguer I, Escuriola Ettingshausen C, Gutowski Z et al. Prophylactic therapy with lanadelumab in patients with clinically severe HAE-C1-INH-real life data. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2020, 75(SUPPL 109): 435.

Nicola 2019 Nicola S, Rolla G, Brussino L. Breakthroughs in hereditary angioedema management: a systematic review of approved drugs and those under research. *Drugs Context*. 2019 Oct 2;8:212605. doi: 10.7573/dic.212605. Erratum in: *Drugs Context*. 2019 Dec 30;8:2019-11-2.

Soteres 2023 Soteres D, Bernstein J, Kanarek H et al. Real-World Effectiveness of Lanadelumab in Patients With Normal C1-Inhibitor Hereditary Angioedema: A Multicenter Chart Review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2023, 151(2): AB138.

Syed 2019 Syed YY. Lanadelumab: A Review in Hereditary Angioedema. *Drugs*. 2019 Nov;79(16):1777-1784.

Tachdjian 2024 Tachdjian R, Banerji A, Busse P et al. Lanadelumab Effectiveness and Safety in Adolescent Patients With Hereditary Angioedema Aged 12 to <18 Years: Pooled Results From the Real-World ENABLE and EMPOWER Studies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2024, 153(2): AB78.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ASCIA 2022 Australasia Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA) HAE Position Paper and Management Plan https://www.allergy.org.au/images/docs/ASCIA_HP_Position_Paper_HAE_2022_Updated_Nov.pdf

CADTH 2019 CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. November 2019. https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0618%20Takhzyro%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20November%2022%2C%202019_for%20posting.pdf [dostęp 21.08.2024]]

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. doi: 10.1007/s10875-020-00754-1. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32064578; PMCID: PMC7253377. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7253377/pdf/10875_2020_Article_754.pdf

G-Ba 2021 Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Lanadelumab (reassessment of an orphan drug after exceeding the EUR 50 million turnover limit (hereditary angioedema, prevention, ≥ 12 years)) of 4 November 2021. https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-8000/2021-11-04_AM-RL_XII_Lanadelumab_D-681_TrG_EN.pdf [dostęp 21.08.2024]

HAS 2019 HAS 2019 TAKHZYRO (lanadélumab) 300 mg, solution injectable. Commission de la Transparence. Avis 5 Juin 2019. https://www.has-sante.fr/cms/c_2973363/en/takhzyro-lanadelumab [dostęp 21.08.2024]

NCPE 2020 National Centre for Pharmacoeconomics. Lanadelumab (Takhzyro). <https://www.ncpe.ie/lanadelumab-takhzyro/> [dostęp 21.08.2024]]

NICE 2019 NICE. Lanadelumab for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema. Technology appraisal guidance. Published: 16 October 2019. www.nice.org.uk/guidance/ta606 [dostęp 21.08.2024]

PBAC 2021 Public Summary Document – July 2021 PBAC Meeting. 7.02 LANADELUMAB, Solution for subcutaneous injection 300 mg in 2 mL, Takhzyro, Takeda Pharmaceuticals Australia Pty Ltd <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/528.html> [dostęp 21.08.2024]

PTA / PTD 2020 Nowicki, R., Grubska-Suchanek, E., Porębski, G., Kowalski, M. L., Jahnz-Różyk, K., Matuszewski, T., et al. 2020. Angioedema. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society (PTD) and Polish Society of Allergology (PTA). *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny*, 107(4), 293-307. <https://www.klinikaoczna.pl/Obrzek-naczynioruchowy-Interdyscyplinarne-rekomendacje-diagnostyczno-terapeutyczne-Polskiego-Towarzystwa-Dermatologicznego-PTD-i-Polskiego-r-nTowarzystwa-Alergologicznego-PTA-56,42040,1,0.html> [dostęp 20.08.2024]

SMC 2019 Scottish Medicines Consortium 2019. SMC2206. lanadelumab (Takhzyro). <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lanadelumab-takhzyro-full-smc2206/> [dostęp 21.08.2024]

- 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. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.046. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32898710. <https://www.jaci-inpractice.org/action/showPdf?pii=S2213-2198%2820%2930878-3>
- WAO/EAACI 2022** Maurer M, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy.* 2022 Jul;77(7):1961-1990. doi: 10.1111/all.15214. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35006617. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.15214>
- ZN 2023** Zorginstituutnederland. 2023. GVS advice on lanadelumab (Takhzyro®) for the prevention of recurrent attacks of hereditary angioedema (HAE). <https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2023/04/28/gvs-advice-on-lanadelumab-takhzyro> [dostęp 21.08.2024]

Pozostałe publikacje

- Agboola 2019** Agboola F, Lubinga S, Carlson J, Lin GA, Dreitlein WB, Pearson SD. The Effectiveness and Value of Lanadelumab and C1 Esterase Inhibitors for Prophylaxis of Hereditary Angioedema Attacks. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019 Feb;25(2):143-148
- Fijen 2023** Fijen LM, Klein PCG, Cohn DM, Kanters TA. The Disease Burden and Societal Costs of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(8):2468-2475.e2.
- Nordenfelt 2017** Nordenfelt P, Nilsson M, Lindfors A, Wahlgren CF, Björkander J. Health-related quality of life in relation to disease activity in adults with hereditary angioedema in Sweden. *Allergy Asthma Proc.* 2017 Nov 30;38(6):447-455
- Raport AOTMiT OT.422.64.2020** Takhzyro (lanadelumab) we wskazaniu wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1-inhibitora (ICD-10 D84.1). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych z dn. 19.06.2020 r.. nr OT.422.64.2020. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/128/RPT/OT.422.64.2020_Takhzyro_BIP.pdf [dostęp 20.08.2024]
- Rekomendacja Prezesa Agencji nr 34/2020** Rekomendacja nr 34/2020 z dnia 15 czerwca 2020 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Takhzyro (lanadelumab) w ramach programu lekowego „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)”. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/024/REK/rp_34_2020_takhzyro.pdf [dostęp 22.08.2024]
- Rekomendacja Prezesa Agencji nr 75/2020** Opinia nr 75/2020 z dnia 1 lipca 2020 r. AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Takhzyro (lanadelumab) we wskazaniu: wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1-inhibitora (ICD-10 D84.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/128/REK/RDTL_75_2020_Takhzyro_czarna.pdf [dostęp 22.08.2024]
- Rynek Zdrowia 2023** Wykowski J. Artykuł Rynku Zdrowia z dn. 11.12.2023. Prof. Jahnz-Różyk: w leczeniu HAE w Polsce nastąpiła rewolucja, ale ograniczenia nie zniknęły. <https://www.rynekzdrowia.pl/choroby-rzadkie/Prof-Jahnz-Rozyk-w-leczeniu-HAE-w-Polsce-nastapila-rewolucja-ale-ograniczenia-nie-zniknely,252919,1024.html> [dostęp 20.08.2024]
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008.
- Stanowisko RP nr 152/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 152/2020 z dnia 22 czerwca 2020 r. AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, leku Takhzyro (lanadelumab) we wskazaniu wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1-inhibitora (ICD-10 D84.1), https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/128/ORP/U_25_188_200622_o_152_Takhzyro_lanadelumab_RDTL.pdf [dostęp 22.08.2024]
- Stanowisko RP nr 34/2020** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2020 z dnia 8 czerwca 2020 r. w sprawie oceny leku Takhzyro (lanadelumab) w ramach programu lekowego „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)”. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/024/SRP/U_23_170_200608_s_34_Takhzyro_lanadelumab_w_ref.pdf [dostęp 22.08.2024]

14. Załączniki

14.1. Zestawienie produktów leczniczych refundowanych w przedmiotowym wskazaniu

Tabela 27. Produkty lecznicze i substancje czynne refundowane w przedmiotowym wskazaniu (Obwieszczenie MZ z dnia 17.06.2024)

Substancja	Produkt	Opakowanie	GTIN	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym							
Conestatum alfa	Ruconest, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2100 j.m.	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania	08718309680077	3417,00	3690,36	3852,36	3947,16
Inhibitor C1-esterazy, ludzki	Beriner 1500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.	1 fiol.z proszkiem + 1 fiol.z wodą do wstrzykiwań po 3 ml	05909991213053	6117,00	6606,36	6768,36	6921,48
Inhibitor C1-esterazy, ludzki	Beriner 500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 500 j.m.	1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp. + 1 zestaw do podawania	05909990713639	2039,00	2202,12	2334,25	2306,94
Icatibantum	Firazyr, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 amp.-strz.po 3 ml	05909990740635	2068,45	2233,93	2367,96	2433,07
Icatibantum	Icatibant Accord, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 amp.-strz.po 3 ml	05055565774410	2068,45	2233,93	2367,96	2433,07
Icatibantum	Icatibant Fresenius, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 10 mg/ml	1 amp.-strz.po 3 ml	05909991485870	1875,00	2025,00	2146,50	2211,61
Icatibantum	Icatibant Medical Valley, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 10 mg/ml	1 amp.-strz.po 3 ml	05909991484712	1875,00	2025,00	2146,50	2211,61
Icatibantum	Icatibant Zentiva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 amp.-strz.po 3 ml	05909991469306	2035,00	2197,80	2329,67	2394,78
Icatibantum	Ikatybant Ranbaxy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 10 mg/ml	1 amp.-strz.po 3 ml	05909991474461	1900,00	2052,00	2175,12	2240,23
Leki refundowane dostępne w ramach programu lekowego							
Lanadelumabum	Takhzyro, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg	1 amp.-strzyk.	00642621076103	53918,00	58231,44	60391,44	60391,44