



Rekomendacja nr 96/2024

z dnia 26 września 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Takhzyro (lanadelumab)

w programie lekowym „Leczenie zapobiegawcze chorych

z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku

naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10 D84.1)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Takhzyro (lanadelumab), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 1 amp.-strzyk, w programie lekowym „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10 D84.1)”.

Prezes nie wskazuje dodatkowych warunków objęcia refundacją, o których mowa w art. 35 ust 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji).

Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Takhzyro (lanadelumab, LANA) jest aktualnie refundowany w programie lekowym B.122 w leczeniu zapobiegawczym chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu z minimum 12 atakami (brzuch, krtąń, gardło) z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Wniosek dotyczy zmiany kryteriów włączenia do ww. programu lekowego poprzez obniżenie liczby wymaganych ataków do 6 oraz usunięcie lokalizacji ataków.

W ocenie pod uwagę wzięto wyniki randomizowanych badań HELP i jego przedłużeniu HELP OLE oraz DX-2930-02 (faza Ib) bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania LANA w porównaniu z placebo (PLC). Ponadto uwzględniono wyniki badania obserwacyjnego CHOPIN przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), dotyczącego pacjentów leczonych w programie lekowym B.122 w Polsce.

Wyniki porównania LANA vs PLC wskazują na korzyść stosowania LANA w stosunku do braku profilaktyki dla większości ocenianych punktów końcowych, tj. częstości ataków, konieczności leczenia ratunkowego, ich stopnia nasilenia i lokalizacji. Ponadto w analizowanych badaniach lanadelumab charakteryzował się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, a większość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia obejmowała zdarzenia niepożądane dotyczące miejsca podania leku.

Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej CHOPIN wykazało, że profilaktyka lanadelumabem odpowiada za ponad 98% redukcję częstości ataków HAE z 2,63 do 0,05 ataku na 4 tygodnie.

Wnioskowanie z analizy klinicznej obarczone jest ograniczeniem związanym głównie z brakiem szczegółowych danych klinicznych dotyczących subpopulacji chorych z HAE, u których udokumentowano minimum 6 ciężkich ataków HAE z użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Niemniej przedstawiona analiza zawiera dane dla szerszej populacji, tj. z ≥ 1 atakiem HAE na miesiąc, uwzględniając tym samym grupę docelową proponowaną w zapisach programu lekowego.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują lanadelumab jako jedną z opcji leczenia pierwszego rzutu w profilaktycznej terapii pacjentów z HAE.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Takhzyro jest [redacted] niż PLC, a wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności. Oszacowany ICUR w wariancie uwzględniającym RSS wyniósł [redacted]. Największe niepewności analizy ekonomicznej wynikają z przyjętych parametrów opartych na wynikach przedstawionych w analizie klinicznej, zatem jej ograniczenia mają zastosowania również dla modelu wykorzystanego w analizie użyteczności kosztów.

Analiza wpływu na budżet wskazuje na znaczne obciążenie budżetu płatnika (wzrost kosztów o ok. [redacted] zarówno w I, jak i II roku refundacji). Niepewność w obszarze skutków finansowych wynika z wątpliwości dotyczących liczebności populacji włączanej do terapii, co nie pozwala w pełni wnioskować o wydatkach we wnioskowanej populacji.

Biorąc pod uwagę zaproponowane warunki finansowe, brak efektywności kosztowej ocenianej technologii, a także znaczne obciążenie płatnika publicznego objęcie refundacją Takhzyro w szerszej populacji uznaje się za niezasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Takhzyro, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 1 amp.-strzyk., GTIN 00642621076103; proponowana cena zbytu netto leku: [redacted]

w programie lekowym B.122. „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD 10 D84.1)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w ramach istniejącej grupy limitowa: 1228.0, Lanadelumab. Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

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.

Rokowanie w ostrym obrzęku naczynioruchowym zależy od zajęcia dróg oddechowych. 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.

Według danych NFZ w 2023 r. liczba pacjentów z rozpoznaniem D84.1 Niedobór inhibitora esterazy C1 (C1-INH) wynosiła 945 pacjentów, a objęta leczeniem w PL B.122 wynosiła 53.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. we wnioskowanym wskazaniu obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w programie lekowym B.122: landelumab¹;
- w refundacji aptecznej: konestat alfa (Ruconest) oraz leki zawierające ikatybant (Firazyr, Icatibant Accord, Icatibant Freseniu, Icatibant Medical Valley, Icatibant Zentiva, Ikatybant Ranbaxy), a także inhibitor C1-esterazy (Berinert) w leczeniu ostrych ataków i w profilaktyce przedzabiegowej.

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii wskazał brak rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających napadów HAE (placebo, PLC). Wybór uznaje się za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Landelumab 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Takhzyro jest wskazany do stosowania w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*, HAE) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

Wnioskowane wskazanie zawiera się w rejestracyjnych.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Do analizy klinicznej włączono:

- HELP (NCT02586805; Banerji 2018, Lumry 2021, Johnston 2021, Riedl 2020) – wieloośrodkowe badanie RCT porównujące LANA z placebo (PLC) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracające ataki HAE typu I lub II. Okres obserwacji to 26 tygodni (dalej udział w HELP OLE lub 8-tygodniowa ocena bezpieczeństwa). W okresie wprowadzającym do badania., większość

¹ 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.

pacjentów stanowiły osoby w grupie poniżej 5 ataków HAE miesięcznie. Średnia częstość występowania ataków HAE wynosiła 3,7 na miesiąc. Do badania włączono 27 pacjentów do grupy LANA 300 mg raz na 2 tyg., 29 do grupy LANA 300 mg raz na 4 tyg. oraz 41 do grupy PLC;

- HELP OLE (NCT02741596; Riedl 2017, Banerji 2022, Lumry 2023) – przedłużone badanie HELP, oceniające długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność stosowania LANA w dawce 300 mg co 2 tygodnie. Do badania włączono 212 pacjentów. Follow up dla badania wynosił 136 tygodni, w tym 132 tygodnie aktywnego leczenia i 4 tygodnie obserwacji;
- DX-2930-02 (NCT02093923; Banerji 2017) – badanie RCT porównujące LANA i 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. Follow up dla badania wynosił 14 dni leczenia i 120 dni obserwacji. Do badania włączono 5 pacjentów do grupy LANA 300 mg i 13 do grupy PLC.

Uwzględniono także 9 badań obserwacyjnych dla LANA w profilaktyce napadów HAE, przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), w tym badanie obserwacyjne CHOPIN (Kucharczyk 2024, abstrakt konferencyjny) dotyczące 16 pacjentów leczonych w Polsce w programie lekowym B.122.

Skuteczność kliniczna

Analiza wyników badania HELP wykazała istotne statystycznie różnice (IS) na korzyść LAN w porównaniu z PLC w zakresie:

- średniej liczby ataków HAE na miesiąc (I-rzędowy punkt końcowy):
 - LANA 300 mg raz na 2 tyg. vs PLC: RR=0,13 (95%CI: 0,07; 0,24);
 - LANA 300 mg raz na 4 tyg. vs PLC: RR=0,27 (95%CI: 0,18; 0,41);
- zmniejszenia liczby ataków HAE o:
 - $\geq 50\%$:
 - LANA 300 mg raz na 2 tyg. vs PLC: RB=3,06 (95%CI: 1,96;4,76);
 - LANA 300 mg raz na 4 tyg. vs PLC: RR=3,06 (95%CI: 1,96;4,76);
 - $\geq 70\%$
 - LANA 300 mg raz na 2 tyg. vs PLC: RR=9,11 (95%CI: 3,56; 23,33);
 - LANA 300 mg raz na 4 tyg. vs PLC: RR=7,78 (95%CI: 1,96; 4,76);
 - $\geq 90\%$
 - LANA 300 mg raz na 2 tyg. vs PLC: RR=13,67 (95%CI: 3,45; 54,20);
 - LANA 300 mg raz na 4 tyg. vs PLC: RR=11,31 (95%CI: 2,81; 45,45);
- średniej liczby ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego na miesiąc:
 - LANA 300 mg raz na 2 tyg. vs PLC: RR=0,13 (95%CI: 0,07; 0,25);
 - LANA 300 mg raz na 4 tyg. vs PLC: RR=0,26 (95%CI: 0,16; 0,41);
- średniej liczby ataków o nasileniu:
 - umiarkowanym - LANA 300 mg raz na 4 tyg. vs PLC: RR=0,57 (95%CI: 0,32; 0,99);
 - ciężkim - LANA 300 mg raz na 2 tyg. vs PLC: RR=0,22 (95%CI: 0,05; 0,88);
- % ataków HAE wg umiejscowienia:
 - brzuch:
 - LANA 300 mg raz na 2 tyg. vs PLC: RR=0,39 (95%CI: 0,23; 0,68);
 - LANA 300 mg raz na 4 tyg. vs PLC: RR=0,69 (95%CI: 0,49;0,96);
 - obwodowe:
 - LANA 300 mg raz na 2 tyg. vs PLC: RR=0,37 (95%CI: 0,21; 0,64);
 - LANA 300 mg raz na 4 tyg. vs PLC: RR=0,46 (95%CI: 0,29;0,72).

Natomiast wyniki badania HELP dla średniej liczby ataków HAE o łagodnym nasileniu wskazują, że pacjenci przyjmujący LANA 300 mg mają IS znacznie wyższe ryzyko ich wystąpienia w porównaniu z placebo - RR (95%CI): 8,48 (95%CI: 1,08; 66,75).

W badaniu HELP nie wykazano różnic IS w zakresie:

- średniej liczby ataków o nasileniu:
 - o łagodnym i umiarkowanym dla porównania LANA 300 mg raz na 2 tyg. vs PLC;
 - o ciężkim dla porównania LANA 300 mg raz na 4 tyg. vs PLC;
- % ataków o charakterze obrzęku krtani.

Badanie HELP OLE wykazało, że leczenie LANA 300 mg co 2 tygodnie IS 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.);
- częstość ataków HAE wymagających leczenia ratunkowego o 93,4% w porównaniu z wartością wyjściową;
- częstość ataków o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego o 84,3% w porównaniu z wartością wyjściową.

Istotną zmianę w średniej liczbie ataków odnotowano także w badaniu 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).

W badaniu HELP oraz jego przedłużeniu HELP OLE przeprowadzono również ocenę jakości życia pacjentów z HAE w oparciu o kwestionariusz Angioedema Quality of Life (AE-QoL)². Średnia (SD) zmiana całkowitego wyniku AE-QoL od początku badania HELP do końca badania HELP OLE dla grupy rollovers (90 pacjentów) wyniosła -10,2 (17,9). Blisko 49% badanych z ww. grupy rollovers³ osiągnęło wcześniej zdefiniowaną 6-punktową MCID. Zmiana wyniku AE-QoL w grupie non-rollovers⁴ (81 pacjentów) wyniosła -19,5 (21,3) - MCID uzyskano u ok. 75% pacjentów podczas wizyty kończącej badanie.

Skuteczność praktyczna

Badanie obserwacyjne CHOPIN wykazało, że profilaktyka lanadelumabem 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).

Bezpieczeństwo

W badaniu HELP w populacji przyjmującej LANA 300 mg raz na 2 tygodnie w porównaniu do grupy przyjmującej placebo wykazano statystycznie istotnie większe ryzyko wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych (TEAE) ogółem – RR=1,27 (95%CI: 1,05; 1,54);
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – RR=2,06 (95%CI: 1,26; 3,37).

Nie odnotowano różnic IS w zakresie ciężkich TEAE w grupie LANA 300mg/2wk vs PLC oraz dla wszystkich analizowanych zdarzeń niepożądanych w grupie LANA 300mg/4wk vs PLC.

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

² *Angioedema Quality of Life (AE-QoL)* – narzędzie składające 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.

³ rollover - podgrupa pacjentów, która ukończyła badanie HELP.

⁴ non-rollover - podgrupa pacjentów, która nie uczestniczyła w badaniu HELP.

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa w badaniu HELP OLE i DX-2930-02 nie były IS.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Takhzyro 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.

Na stronie WHO (baza VigiAccess) odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lanadelumabu. Najczęściej zgłaszane zdarzenia dotyczyły: HAE ogółem (1 635), problem pominięcia dawki leku (492), nieodpowiedni schemat podania leku (316), ból w miejscu wstrzyknięcia (289).

Ograniczenia

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 badań wskazujących jednoznacznie na zasadność ograniczenia profilaktyki ciężkich ataków HAE do ich lokalizacji.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 zł/QALY (3 x 63 460 zł).

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

Ocenę opłacalności przeprowadzono z wykorzystaniem analizy kosztów-użyteczności (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (60-letnim) dla porównania terapii lanadelumabu vs placebo.

W analizie 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.

Zgodnie z oszacowaniami CUA stosowanie LANA w miejsce PLC jest [REDAKTOWANE]
Oszacowany ICUR wyniósł:

– 1,92 mln zł/QALY bez RSS;

[REDAKTOWANE]
Powyższe wartości znajdują się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy oszacowanej wartości ICUR wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu wynosi 10 094,68 zł bez RSS i [REDAKTOWANE] z RSS.

Zgodnie z wynikami analizy deterministycznej nie odnotowano zmiany wnioskowania w żadnym ze scenariuszy.

Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Parametry uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały oparte na wynikach przedstawionych w analizie klinicznej, zatem jej ograniczenia mają zastosowania również dla modelu zastosowanego w analizie użyteczności kosztów.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.)

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

Nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym.

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.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na 88 pacjentów zarówno w I., jak i II. roku analizy.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Takhzyro spowoduje z perspektywy NFZ wzrost kosztów:

- bez uwzględnienia RSS:
 - o 34,4 mln zł w I roku refundacji;
 - o 67,1 mln zł w II roku refundacji;
- z uwzględnieniem RSS:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Takhzyro wynosi [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Obliczenia Agencji

Przeprowadzono oszacowania, jako dodatkowy scenariusz analizy wpływu na budżet, w ramach którego oceniono zawężenie 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).

W oszacowaniach uwzględniono liczebność populacji wskazaną przez ekspertów klinicznych, tj. 90% (79 pacjentów) populacji docelowej zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii oraz 60% (53 pacjentów) populacji docelowej zgodnie z opinią eksperta Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA).

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Takhzyro spowoduje z perspektywy NFZ wzrost kosztów:

- bez uwzględnienia RSS:
 - o 20–31 mln zł w I roku refundacji;
 - o 40-60 mln zł w II roku refundacji;
- z uwzględnieniem RSS:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność związana z oszacowaniem populacji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Uwagi przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 dokumentów odnoszących się do wnioskowanego wskazania (PTD / PTA 2020, WAO/EAACI 2022, ESID & ERN RITA, ASCIA 2022, US HAEA 2020).

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują osoczopochodny inhibitor C1-esterazy (C1-INH), lanadelumab oraz berotrast jako leki pierwszego rzutu w leczeniu profilaktycznym pacjentów z HAE.

Terapie lekami antyfibrynolitycznymi (kwas traneksamowy), androgenami i świeżo mrożonym osoczem stosuje się w przypadku przeciwwskazań lub braku dostępności innych leków.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono trzy pozytywne (HAS 2019, PBAC 2021, ZN 2023), trzy warunkowo pozytywne (NICE 2019, SMC 2019, CADTH 2019,) oraz dwie negatywne (NCPE 2020, G-Ba 2021) rekomendacje refundacyjne.

Warunki pozytywnych rekomendacji związane były z ograniczeniem 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).

W negatywnej rekomendacji NCPE 2020 wskazano, że nie zaleca się finansowania Takhzyro z uwagi na brak efektywności kosztowej.

Odnaleziono również niemiecką rekomendację G-BA z 2021 r., w której podkreślono brak dodatkowych korzyści Takhzyro w odniesieniu do technologii alternatywnych.

Informacje przedstawione przez wnioskodawcę wskazują, iż 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).

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26.07.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1112.2024.14.KKL) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktów leczniczych: 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)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 93/2024 z dnia 16 września 2024 roku w sprawie oceny leku Takhzyro (lanadelumab) w ramach programu lekowego „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD 10 D84.1)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 93/2024 z dnia 16 września 2024 roku w sprawie oceny leku Takhzyro (lanadelumab) w ramach programu lekowego „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD 10 D84.1)”.
2. Raport nr: OT.423.1.47.2024. Takhzyro (lanadelumab) w ramach programu lekowego „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10 D84.1)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 4 września 2024 r.