



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)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie 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)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zmiany instrumentu dzielenia ryzyka, tak aby zapewnić użyteczność kosztową leku oraz ograniczyć maksymalny poziom wydatków płatnika publicznego.*

*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego (ograniczenie lokalizacji występowania obrzęku nie znajduje uzasadnienia w dowodach naukowych).*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

*Przedmiotem oceny jest objęcie refundacją produktu leczniczego Takhzyro (lanadelumab) w ramach programu lekowego B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10 D84.1)”. Dodatkowo Minister Zdrowia zwrócił się o przygotowanie i ocenę dodatkowego scenariusza, zakładającego zawężenie zaproponowanych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego – do pacjentów z lokalizacjami ataków ograniczonymi do brzucha, krtani, gardła, narządów płciowych i twarzy (tj. dodanie tylko dwóch lokalizacji – twarzy i narządów płciowych).*

*Lanadelumab to całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne, które hamuje czynną aktywność proteolityczną kalikreiny osoczowej. Lek Takhzyro jest zarejestrowany we wskazaniu rutynowa profilaktyka nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. hereditary angioedema, HAE) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych. Takhzyro ma status leku sierocego.*

Zaproponowane kryteria kwalifikacji do programu lekowego to: 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.

Aktualnie lanadelumab (Takhzyro) jest refundowany w ramach programu lekowego B.122 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.

Wniosek refundacyjny dotyczący produktu Takhzyro był już oceniany przez Agencję w 2020 r. – Rada Przejrzystości i Prezes Agencji zajęli stanowisko negatywne, ze względu na znaczne obciążenie płatnika publicznego oraz ograniczenia w zakresie analizy klinicznej (tzn. włączonej populacji docelowej i okresu obserwacji), które nie pozwalają na jednoznaczne przełożenie wyników na rzeczywistą sytuację kliniczną.

#### Dowody naukowe

W ramach przeglądu systematycznego do analizy klinicznej włączono badanie RCT fazy Ib (DX-2930-02), badanie HELP fazy 3 z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (porównujące LANA względem placebo podczas 26-tygodniowego okresu leczenia) wraz z otwartym przedłużeniem HELP OLE (33 miesiące leczenia), 9 badań obserwacyjnych RWE oraz 4 przeglądy systematyczne. Głównym ograniczeniem analizy jest brak 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. Jednak analiza przedstawiona przez wnioskodawcę zawiera dane dla szerszej populacji, tj. z  $\geq 1$  atakiem HAE na miesiąc, uwzględniając tym samym grupę docelową proponowaną w zapisach programu lekowego.

W przedłużeniu badania HELP OLE leczenie LANA co 2 tyg. zmniejszyło częstość napadów HAE o 87,4% w porównaniu z wartością wyjściową. 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 co 2 tyg. (RR=0,13;  $p<0,001$ ) 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%. W badaniu HELP stosowanie LANA co 2 tyg. wiązało się z istotnie zmniejszoną średnią liczbą ataków o nasileniu ciężkim ( $RR=0,22$ ;  $p=0,032$ ) w porównaniu z PLC. Istotnie rzadziej występowały ataki o charakterze obrzęku jamy brzusznej ( $RR=0,39$ ;  $p<0,001$ ) oraz obrzęku obwodowego ( $RR=0,37$  [95%;  $p<0,001$ ]). W przypadku długotrwałej profilaktyki LANA zaobserwowano też klinicznie istotną poprawę jakości życia związaną ze stanem zdrowia według wyników kwestionariusza AE-QoL.

W analizowanych badaniach lanadelumab charakteryzował się dobrym profilem bezpieczeństwa, a większość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia obejmowała zdarzenia niepożądane dotyczące miejsca podania leku.

Wyniki odnalezionych badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej 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), w którym oceniano skuteczność praktyczną LANA w ramach programu lekowego B.122 ( $n=16$ ), wykazało, że lek 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, szczególnie w zakresie kontroli objawów choroby i samego funkcjonowania pacjentów. LANA był dobrze tolerowany, a zgłoszone zdarzenia niepożądane miały łagodne nasilenie. Również przegląd Cochrane'a (Beard 2022) potwierdza skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa LANA.

#### Problem ekonomiczny

W 2023 roku w programie lekowym B.122 leczonych było 53 pacjentów, a wartość rozliczonych świadczeń wyniosła 19,5 mln zł.

Według konsultanta krajowego w dziedzinie alergologii obecna liczba chorych w Polsce zgodna ze wnioskowanym wskazaniem to 160 osób, a liczba nowych zachorowań w ciągu roku wynosi około 15 przypadków. Blisko 90% chorych to pacjenci z atakami HAE zlokalizowanymi w obrębie brzucha, krtani, gardła, narządów płciowych lub twarzy.

Stosowanie LANA w miejsce PLC droższe i lepsze. Oszacowany ICUR przekracza próg użyteczności kosztowej. Wnioskodawca przyjął przy tym bardzo wysoką wartość użyteczności u pacjentów bez ataków HAE.

Rozszerzenie refundowanych wskazań produktu leczniczego Takhyro spowoduje wzrost wydatków NFZ.

#### Główne argumenty decyzji

- *Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy należy do chorób rzadkich i stanowi zagrożenie dla życia pacjentów. Oceniany lek zapobiega atakom HAE. Alternatywnym postępowaniem jest brak rutynowej profilaktyki.*
- *Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej – polskie (PTD/PTA 2020) i zagraniczne (WAO/EAACI 2022, ESID & ERN RITA, ASCIA 2022, US HAEA 2020) – przewidują stosowanie lanadelumabu w profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, nie odnosząc się przy tym do wyjściowej liczby ataków i ich lokalizacji.*
- *Eksperci, w tym konsultant krajowy w dziedzinie alergologii, wskazują na brak medycznego uzasadnienia ograniczenia profilaktyki ze względu na lokalizację ataków. W przypadku HAE nie można ostatecznie przewidzieć lokalizacji i ciężkości kolejnego napadu. U co drugiego pacjenta doświadczającego ciężkich obrzęków w różnych lokalizacjach dojdzie do przynajmniej jednego ataku zagrażającego życiu obejmującego krtań.*
- *Lek jest finansowany w 20 na 30 analizowanych państwach UE i EFTA. Większość odnalezionych refundacji refundacyjnych jest pozytywna. Na dodatkowe warunki w zakresie refundacji wskazują rekomendacje brytyjskie (co najmniej 2 ataki w ciągu tygodnia w 8-tygodniowym okresie obserwacji), kanadyjskie (co najmniej 3 ataki w dowolnym 4-tygodniowym okresie) oraz australijskie (co najmniej 12 leczonych nagłych ataków HAE w okresie 6 miesięcy).*
- *Rozszerzenie kryteriów refundacji musi wiązać się ze zdecydowaną poprawą warunków finansowych refundacji, prowadzącą do zapewnienia efektywności kosztowej produktu leczniczego. Zastosowany mechanizm podziału ryzyka powinien także obejmować ograniczenie rocznych wydatków NFZ.*

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej 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)«”; data ukończenia: 4.09.2024 r.