



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Takhzyro (lanadelumab) we wskazaniu:

**w ramach rutynowej profilaktyki
nawracających napadów dziedzicznego
obrzęku naczynioruchowego u pacjentów
w wieku 12 lat i starszych**

Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego

Data ukończenia: 26.08.2021

Spis treści

WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW	3
1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	4
1.1 PRZEDMIOT ANALIZY	4
1.2 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ.....	4
1.3 OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ	4
1.4 OCENA SIŁY INTERWENCJI	4
1.5 OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH.....	4
1.6 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	4
1.7 PODSUMOWANIE	4
2 PRZEDMIOT ANALIZY	6
2.1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego.....	6
2.2 Dodatkowe informacje.....	6
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	7
3.1 Opis stanu klinicznego	7
3.2 Obciążenie chorobą na podstawie GBD	7
3.3 Technologie alternatywne	9
3.3.1 Technologie alternatywne wg EMA	9
3.3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	10
3.3.3 Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.....	11
3.3.4 Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce	11
4. OCENA POPULACJI DOCELOWEJ	12
5. OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH.....	12
5.1.1 Ocena jakości badań włączonych do analizy	12
5.1.2 Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych	13
6. OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	13
7. SZACOWANIE LYG.....	16
8. ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE	17
9. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	18
10. DODATKOWE INFORMACJE.....	19
11. PIŚMIENNICTWO	19

WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Raport EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
HAE	Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (ang. <i>hereditary angioedema</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <i>ICD-10-CM International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , wykorzystywana przez NFZ
IHME	ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
IPD	Indywidualne dane pacjenta (ang. <i>individual patient data</i>)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
LZ	Lecznictwo zamknięte
LYG	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
RCT	Badanie z randomizacją (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RoB 2.0	Cochrane Risk of Bias Tool 2.0
RMST	ang. <i>restricted mean survival time</i>
RMTL	ograniczony średni czas utracony
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	<i>World Health Organization</i>
Wytyczne AOTMiT	<i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.</i>
YLL	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>)

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 PRZEDMIOT ANALIZY

Takhyro (lanadelumab) we wskazaniu: w ramach rutynowej profilaktyki nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych.

1.2 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Obrzęk naczynioruchowy to obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej powstający w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych. Rokowanie w ostrym obrzęku naczynioruchowym zależy od tego czy zajęte zostały drogi oddechowe. Wczesne rozpoznanie i szybkie leczenie zapewniają bezpieczeństwo oraz poprawę jakości życia. Śmiertelność w przypadku niezdiagnozowanego HAE może sięgać 40% i zwykle jej pierwotną przyczyną jest niedrożność górnych dróg oddechowych. Wytyczne ESID & ERN RITA 2020 wskazały, że lanadelumab (Takhyro) został zatwierdzone do profilaktycznego leczenia HAE w 2019 przez NICE. W ramach alternatywnych opcji finansowanych na podstawie Obwieszczenia MZ dla pacjentów dostępny jest Berinert (ludzki inhibitor C1-esterazy).

1.3 OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ

Zgodnie z AWA Takhyro chorobowość w Polsce wynosi ok. 400, a roczna zapadalność ok. 15.

1.4 OCENA SIŁY INTERWENCJI

W badaniu wykazano istotne statystycznie zmniejszenie liczby ataków HAE na miesiąc oraz zwiększenie uzyskania prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie. Znamiennemu wydłużeniu uległ również okres bez ataków HAE, przy jednoczesnym istotnym statystycznie skróceniu czasu trwania ataku HAE i redukcji odsetka chorych wymagających zastosowania leczenia ratunkowego i leczenia wspomagającego w czasie trwania ataków. Uzyskane wyniki wpłynęły na istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów leczonych lanadelumabem. Większość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia obejmowała zdarzenia niepożądane dotyczące miejsca podania leku.

1.5 OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Wyniki badania HELP (3. fazy, wieloośrodkowe, randomizowane, z podwójnym zaślepieniem) wskazują na skuteczność zastosowania lanadelumabu w zakresie: zmniejszenia średniej liczby ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w porównaniu do placebo (pierwszorzędowy punkt końcowy), zmniejszenia średniej liczba napadów HAE wymagających pilnego leczenia oraz zmniejszenia średnia liczba napadów HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (drugorzędowe punkty końcowe); wyniki istotne statystycznie. W ramach oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB2, wszystkim domenom przypisano niskie ryzyko.

1.6 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Wyniki badania HELP (3. fazy, wieloośrodkowe, randomizowane, z podwójnym zaślepieniem) wskazują na skuteczność zastosowania lanadelumabu w zakresie: zmniejszenia średniej liczby ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w porównaniu do placebo (pierwszorzędowy punkt końcowy), zmniejszenia średniej liczba napadów HAE wymagających pilnego leczenia oraz zmniejszenia średnia liczba napadów HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (drugorzędowe punkty końcowe); wyniki istotne statystycznie. W ramach oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB2, wszystkim domenom przypisano niskie ryzyko.

1.7 PODSUMOWANIE

1. Rejestracja leku nastąpiła po 01.01.2017.
2. Lek Takhyro nie jest finansowany na podstawie Obwieszczenia MZ we wnioskowanym wskazaniu.
3. Lek nie spełnia kryteriów oceny w ramach TLI.

4. Lek był oceniany przez AOTMiT w ramach programu lekowego „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)”. Rekomendacja Prezesa jak i opinia Rady Przejrzystości dla tego leku były negatywne.

5. W ramach analizy skuteczności klinicznej lanadelumabu przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego względem placebo oparte o randomizowane badanie HELP. Wyniki badania wskazują na skuteczność lanadelumabu w zakresie zmniejszenia średniej liczby ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*, HAE). Również w zakresie większości drugorzędowych punktów końcowych odnotowano różnice wskazujące na skuteczność ocenianej technologii medycznej. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że badanie HELP, charakteryzuje się ograniczeniami w zakresie włączonej populacji docelowej oraz okresu obserwacji, które nie pozwalają na jednoznaczne przełożenie wyników na rzeczywistą sytuację kliniczną.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono podstawowe dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

2.1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

W tabeli poniżej przedstawiono dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Tabela 1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa	Takhzyro
Substancja czynna	lanadelumab
Kod ATC	B06AC05
Data dopuszczenia do obrotu przez EMA	2018-11-22
Zarejestrowane wskazanie	W ramach rutynowej profilaktyki nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych.
Oceniane wskazanie	W ramach rutynowej profilaktyki nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych.
Podmiot odpowiedzialny	Shire Pharmaceuticals Ireland Ltd
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań
Droga podania	podskórnie
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa to 300 mg lanadelumabu co 2 tygodnie. Zmniejszenie dawki do 300 mg lanadelumabu co 4 tygodnie można rozważyć u pacjentów, u których nastąpiło stabilne ustąpienie napadów w trakcie leczenia, w szczególności u tych z małą masą ciała.
Schemat leczenia	nie dotyczy
Czas leczenia	terapia ciągła
Szczegółowe warunki stosowania	Nie przewidziano szczegółowego stosowania dla pacjentów w podeszłym wieku, z zaburzeniami czynności wątroby i nerek.
Badania diagnostyczne	nie wskazano
Badania przy kwalifikacji	nie wskazano
Badania przy monitorowaniu	nie wskazano

[Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Takhzyro]

2.2 Dodatkowe informacje

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowe dane na podstawie EPAR.

Tabela 2 Dodatkowe informacje na podstawie EPAR

Status leku sierocego	TAK
------------------------------	-----

Lek stosowany w onkologii	NIE
Lek biobiodobny	NIE
Lek generyczny	NIE

[Źródło: opracowanie własne na podstawie EPAR]

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Opis stanu klinicznego

Kod ICD-10: D84.1

Obszar terapeutyczny: Pozostałe

Opis problemu zdrowotnego

Obrzęk naczynioruchowy (ang. *angioedema*, *angioneurotic edema*, AE) to obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej powstający w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, najczęściej dobrze odgraniczony, niesymetryczny, typowo zlokalizowany w obrębie powiek, czerwieni wargowej, okolic narządów płciowych i dystalnych części kończyn, a także błony śluzowej górnych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego. Najczęściej obserwuje się: obwodowy obrzęk skóry, obrzęk żołądkowo-jelitowy, obrzęk górnych dróg oddechowych. Rokowanie w ostrym obrzęku naczynioruchowym zależy od tego czy zajęte zostały drogi oddechowe. Wczesne rozpoznanie i szybkie leczenie zapewniają bezpieczeństwo oraz poprawę jakości życia. Śmiertelność w przypadku niezdiagnozowanego HAE może sięgać 40% i zwykle jej pierwotną przyczyną jest niedrożność górnych dróg oddechowych.

3.2 Obciążenie chorobą na podstawie GBD

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Takhyro stosowany jest we wskazaniu należącym do rozpoznania GBD: zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne, klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii D84.1. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie dla obu płci 0,0 (0,0 - 0,0) nowych przypadków na 100 tys. ludności, natomiast wskaźnik chorobowości dla obu płci wynosił odpowiednio 4 834,4 (4 361,9 - 5 364,5) na 100 tys. ludności.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years**), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 200,6 (145,3 - 267,9);
 - Kobiety: 287,2 (386,8 - 205,1);
 - Mężczyźni: 108,3 (161,8 - 78,8);

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu **YLL** (Utracone lata życia; ang. **Years of Life Lost**), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 38,4 (29,5 - 70,4);

- Kobiety: 33,8 (60,1 - 25,8);
- Mężczyźni: 43,4 (94,2 - 29,7);

Wykres trendu dla DALY i YLL:

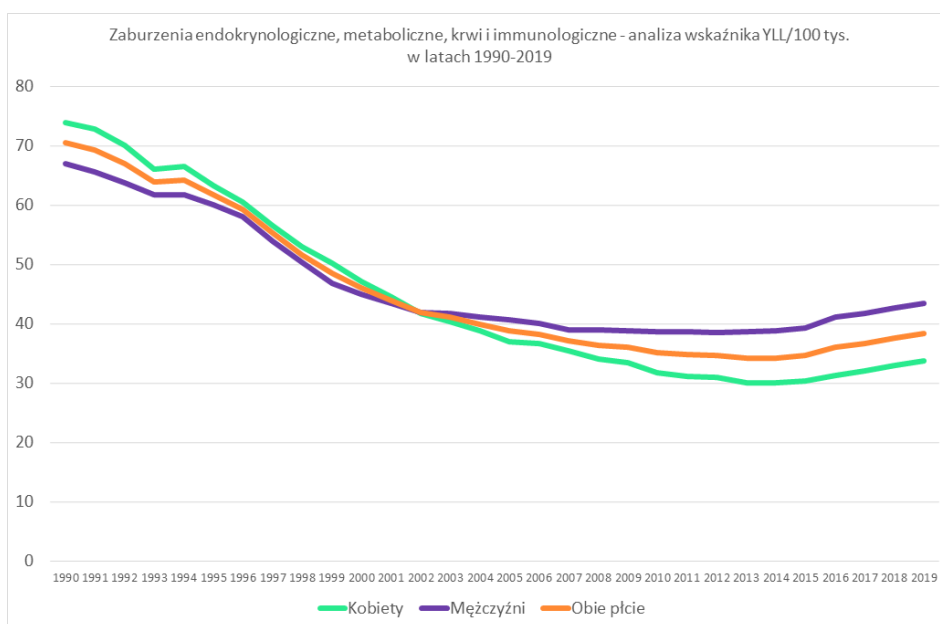
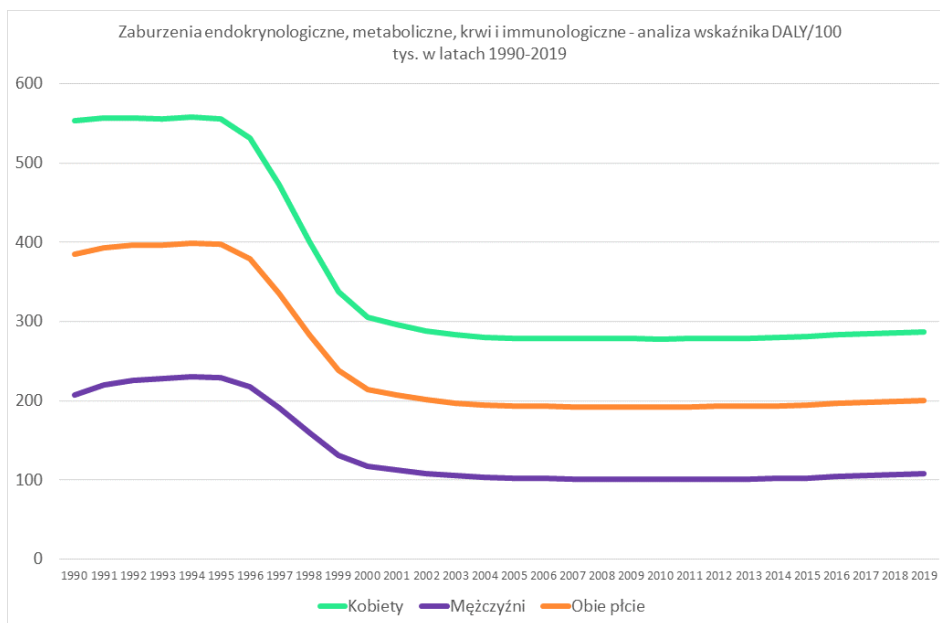


Tabela 3. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne	Anemia, łagodna	pacjent czasami czuje się nieco zmęczony i osłabiony, ale nie ogranicza to wykonywania zwykłych, codziennych czynności.	0.004 (0.001-0.008)
Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne	Anemia, umiarkowana	pacjent odczuwa umiarkowane zmęczenie i osłabienie oraz brak tchu (zadyszka) po wysiłku fizycznym, co utrudnia wykonywanie codziennych czynności.	0.052 (0.034-0.076)
Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne	Anemia, ostra	pacjent odczuwa znaczne osłabienie i zmęczenie oraz brak tchu, ma trudności w wykonywaniu czynności wymagających wysiłku fizycznego lub głębokiej koncentracji.	0.149 (0.101-0.209)
Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne	Plamica małopłytkowa	u pacjenta łatwo dochodzi do powstawania siniaków, czasami krwawi z dziąseł i nosa; czuje się osłabiony i ma pewne trudności z wykonywaniem codziennych czynności.	0.159 (0.106-0.226)
Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne	Niedoczynność tarczycy	pacjent ma mało energii i jest mu zimno.	0.019 (0.01-0.032)
Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne	Nadczynność tarczycy	pacjent jest nerwowy, ma kołatania serca, znacznie się poci i ma trudności ze snem.	0.145 (0.096-0.202)
Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne	Niewydolność serca, łagodna	pacjent nie może złapać tchu i łatwo się męczy przy umiarkowanym wysiłku fizycznym, tj. wchodzenie pod górę czy przejście ponad 400 m na płaskim terenie; czuje się komfortowo podczas odpoczynku lub czynności wymagających mniejszego wysiłku.	0.041 (0.026-0.062)
Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne	Niewydolność serca, umiarkowana	pacjent nie może złapać tchu, łatwo się męczy nawet przy minimalnym wysiłku fizycznym tj. krótki spacer; czuje się komfortowo będąc w stanie spoczynku, ale unika umiarkowanej aktywności fizycznej.	0.072 (0.047-0.103)
Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne	Niewydolność serca, ostra	pacjent nie może złapać tchu i odczuwa zmęczenie nawet będąc w stanie spoczynku; unika jakiegokolwiek aktywności fizycznej z obawy przed nasileniem problemów z oddychaniem.	0.179 (0.122-0.251)
Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne	Ogólna nieskomplikowana choroba: zmartwienia i codzienne przyjmowanie leków	pacjent ma chorobę przewlekłą, która wymaga codziennego przyjmowania leków i powoduje pewien niepokój, ale w minimalnym stopniu wpływa na wykonywanie codziennych czynności.	0.049 (0.031-0.072)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

Tabela 4. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	10 691,4 (11 925,2 - 5 121,0)	12 074,2 (17 531,5 - 5 533,4)	14 765,6 (11 322,8 - 27 069,0)
DALY	56 944,2 (76 693,7 - 40 665,8)	20 144,0 (30 103,8 - 14 664,1)	77 088,2 (55 832,4 - 102 948,0)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

3.3 Technologie alternatywne

Jednym z elementów oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej jest ocena dostępności technologii alternatywnych zalecanych i/lub stosowanych w ocenianym wskazaniu. Technologie alternatywne (komparatory) identyfikowano na podstawie analizy dokumentów EMA, przeglądu wytycznych praktyki klinicznej oraz przeglądu technologii alternatywnych finansowanych ze środków publicznych w Polsce.

Opis komparatora uwzględnia informacje o tym, czy w badaniach rejestracyjnych był stosowany komparator oraz czy komparator jest refundowany w Polsce. W przypadkach braku komparatora weryfikowana jest informacja czy brak komparatora może być uzasadniony. W przypadku niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej oznacza to brak skutecznej opcji terapeutycznej.

3.3.1 Technologie alternatywne wg EMA

Podsumowanie opcji alternatywnych wg EMA

Leki skierowane na różne składniki szlaku kalikreina-kinina. Terapię zastępczą C1-INH uzyskuje się za pomocą koncentratów C1-INH pochodzących z ludzkiego osocza (pdC1-INH) lub rekombinowanego ludzkiego C1-INH.

Ekallantyd hamuje aktywność kalikreiny, a ikatybant działa jako antagonistą receptora bradykininy B2.

Wytyczne dotyczące leczenia zalecają stosowanie C1-INH lub atenuowanych androgenów jako standardowej opieki w celu zapobiegania napadom HAE, jednak istnieją liczne przeciwwskazania, zdarzenia niepożądane, nietolerancja na leczenie i ogólnie suboptymalna kontrola HAE ze względu na potrzebę wyższego lub częstszego dawkowania, zagrożenie przełomowymi atakami i niski odsetek pacjentów bez napadów.

Pochodzący z osocza C1-INH do stosowania dożylnego został zatwierdzony w UE do rutynowego zapobiegania napadom HAE u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 6 lat i starszych) z ciężkimi i nawracającymi atakami, którzy nie tolerują lub są niewystarczająco chronione przez doustne leczenie profilaktyczne lub pacjentów, którzy nie są odpowiednio leczeni powtórным ostrym leczeniem.

Berinert, pochodzący z osocza C1-INH do wstrzykiwań podskórnych dwa razy w tygodniu, został niedawno zatwierdzony do stosowania.

Na podstawie dokumentu ChPL i EPAR oraz opisanych w nich badań rejestracyjnych zidentyfikowano następujące technologie, które są komparatorami wobec ocenianej technologii:

- terapia zastępcza C1-INH lub atenuowane androgeny jako standard leczenia. Cinryze (koncentrat C1-INH pochodzenia osoczowego) jest jedynym centralnie zatwierdzonym lekiem w UE.
- można rozważyć kwas traneksamowy.
- lanadelumab również stanowi alternatywę dla opieki nad pacjentem.

3.3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W ramach oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej dokonano przeszukania wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do ocenianego wskazania w celu odnalezienia rekomendacji postępowania terapeutycznego dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów rekomendowanych do stosowania w danym wskazaniu. Celem przeglądu wytycznych praktyki klinicznej jest potwierdzenie uznania przez specjalistów, praktyków przydatności ocenianej technologii.

Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej

Odnaleziono 4 wytyczne (PTA 2018, GASMS 2019, ESID & ERN RITA 2020, NICE 2019). Wszystkie wytyczne wskazują na stosowanie ramach leczenia zapobiegawczego osoczopochodnego C1-INH (Cinryze, Berinert), Haegarda, jako rutynowe leczenie zapobiegawcze u młodzieży i dorosłych C1-INH w podaniu podskórnym (ESID & ERN RITA 2020), kwas traneksamowy (Exacyl) (PTA 2018, GASMS 2019). Polskie wytyczne wskazują również na Ruconest – rekombinowany ludzki C1-inhibitor.

Wytyczne NICE 2019 i ESID & ERN RITA 2020 wskazują również jako opcję leczenia zapobiegawczego przeciwciałem monoklonalnym ukierunkowanym przeciwko kalikreinie – lanadelumabem (Takhzyro).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

	Organizacja, rok, kraj/zasięg Rekomendowane interwencje
Wytyczna kliniczna 1	<p>Polskie Towarzystwo Alergologiczne, PTA, 2018, Polska http://www.alergia-astma-immunologia.pl/2018_23_4/AAI_04_2018_1341_piotrowicz.pdf</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lekiem pierwszego wyboru w leczeniu zapobiegawczym jest osoczopochodny C1-INH (pdC1-INH) podawany dożylnie co 3 lub 4 dni. Możliwe jest także podawanie podskórne 2 razy w tygodniu. 2. Postępowaniem drugiego wyboru jest zastosowanie androgenów w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (stanazolol, oxandrolon, oksymetolon, danazol). 3. Inne stosowane leczenie: leczenie antyfibrynolityczne, jednak dane potwierdzające skuteczność są ograniczone. Stosuje się kwas traneksamowy podawany, gdy inne leki są przeciwwskazane lub niedostępne, najczęściej u dzieci. W leczeniu napadów wrodzonego obrzęku naczynioruchowego w Polsce wykorzystuje się substytucję niedoborowego C1-INH (osoczopochodny C1- inhibitor [Berinert], rekombinowany ludzki C1-inhibitor [Ruconest]) lub blokowanie receptorów bradykininowych B2 (ikatybant [Firazyrl]). <p>Do długoterminowej profilaktyki przeznaczone są następujące leki: osoczopochodny C1-INH (zarówno dożylny, jak i podskórny) oraz lanadelumab podawany podskórnie. Z powodu braku refundacji lub rejestracji leki te nie są w Polsce dostępne, dlatego w praktyce są stosowane pochodne androgenowe (Danazol), a rzadziej leki antyfibrynolityczne - kwas traneksamowy (Exacyl). Oba leki stosowane są poza wskazaniami rejestracyjnymi.</p> <p>Krótkoterminowe leczenie zapobiegające napadom. Polega na przedzabiegowym (podawaniu osoczopochodnego C1-INH (zarejestrowany i refundowany lek – Berinert) celem zabezpieczenia chorego przed ewentualnym napadem w trakcie</p>

	Organizacja, rok, kraj/zasięg Rekomendowane interwencje
	trwania procedury lub bezpośrednio po niej. W razie braku osoczopochodnego C1-INH alternatywę stanowi świeżo mrożone osocze.
Wytyczna kliniczna 2	<p>The National Institute for Health and Care Excellence, NICE 2019, Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/ta606/resources/lanadelumab-for-preventing-recurrent-attacks-of-hereditary-angioedema-pdf-82608899683525</p> <p>Lanadelumab jest zalecany jako opcja w zapobieganiu nawrotom dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób w wieku 12 lat i starszych, tylko wtedy, gdy kwalifikują się do profilaktycznego leczenia inhibitorem C1-esterazy (C1-INH) zgodnie z polityką NHS England, co oznacza, że mają 2 lub więcej klinicznie istotnych ataków tygodniowo przez 8 tygodni pomimo podania doustnej terapii profilaktycznej lub terapia doustna jest przeciwwskazana lub nietolerowana. Jako komparatory NICE wskazuje: C1-INHs takie jak Berinert i Cinryze (najczęściej stosowane), Ruconest (rzadko stosowany w praktyce). NICE uznał, że nie ma dowodów klinicznych dotyczących terapii doustnej, takich jak atenuowane androgeny, i dlatego nie uznał tej terapii jako alternatywnej.</p>
Wytyczna kliniczna 3	<p>European Society for Immunodeficiencies and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases, ESID ERN RITA 2020, Europa https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7253377/pdf/10875_2020_Article_754.pdf</p> <p>Metody terapii zapobiegawczych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. leczenie substytucyjne inhibitorem C1-INH podawanym dożylnie - Cinryze; 2. rutynowe leczenie zapobiegawcze u młodzieży i dorosłych C1-INH w podaniu podskórnym - Haegarda; 3. leczenie zapobiegawcze przeciwciałem monoklonalnym ukierunkowanym przeciwko kalikreinie – lanadelumabem (Takhzyro).
Wytyczna kliniczna 4	<p>German Association of Scientific Medical Societies, GASMS 2019, Niemcy https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40629-018-0088-5.pdf</p> <p>Wśród preparatów zalecanych do stosowania w ramach leczenia zapobiegawczego możliwe jest zastosowanie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. C1-INH - rekomenduje się stosowanie produktu leczniczego Cinryze u dorosłych i dzieci od 6 roku życia. 2. androgenów - autorzy podkreślają skuteczność powyższych preparatów, jednak zwracają również uwagę na niekorzystny profil bezpieczeństwa androgenów 3. kwasu traneksamowego – wyróżnia się dwa preparaty należące do grupy leków antyfibrynolitycznych (kwas traneksamowy i EACA). Autorzy zwracają uwagę, że stosowanie kwasu traneksamowego jest lepiej tolerowane przez pacjentów niż terapia EACA 4. progestagenu - autorzy zwracają uwagę na brak rejestracji takiego leczenia oraz brak wiarygodnych badań klinicznych wykazujących jednoznaczną skuteczność terapii, jednak pojedyncze opisy przypadków wskazują na potencjalne korzyści terapeutyczne ze stosowania desogestrelu w zwalczaniu objawów HAE u kobiet.

Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowano następujące komparatory wobec ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu: berinert, cinryze, ruconest.

3.3.3 Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej odnoszą się do ocenianej technologii. ESID & ERN RITA 2020 wskazało, że lanadelumab (Takhzyro) zostało zatwierdzone do profilaktycznego leczenia HAE w 2019 przez NICE.

3.3.4 Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym zidentyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych¹ na dzień 26.08.2021 r., aktualnie w Polsce są finansowane następujące technologie we wskazaniu: w ramach rutynowej

¹ [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.](#)

profilaktyki nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych:

- berinert (ludzki inhibitor C1-esterazy) – grupa limitowa 241.1, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ludzki inhibitor C1-esterazy.

W pierwszej kolejności komparatorów dla analizowanych interwencji poszukiwano na bazie informacji zawartych w EPAR. W przypadku braku wskazanych komparatorów w dokumentacji rejestracyjnej dostępne alternatywne interwencje weryfikowano w oparciu o „Interna Szczeklika” [red]. P. Gajewski, Medycyna Praktyczna 2020. W dalszej kolejności komparatory dla analizowanej technologii weryfikowano w oparciu o najbardziej aktualne dane pochodzące z wytycznych praktyki klinicznej polskich towarzystw naukowych, następnie europejskich i amerykańskich towarzystw.

4. OCENA POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne z EPAR oraz najlepsze dostępne źródła dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych problemów zdrowotnych. Jeśli technologia medyczna była przedmiotem oceny w Agencji, uwzględniono ponadto dane pochodzące z raportów (analiz weryfikacyjnych) opracowywanych przez AOTMiT.

Tabela 6 Szacowanie wielkości populacji docelowej

Szacowanie populacji – opis
Zgodnie z EPAR obrzęk naczynioruchowy dotyczy 0,5/10 000 (przyjęto do oszacowania maksymalnej populacji). Zgodnie z ekspertami klinicznymi ankietowanymi na potrzeby AWA Takhzyro Nr: OT.4331.3.2020 w ramach programu lekowego „rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego” chorobowość w Polsce wynosi ok. 400, a roczna zapadalność ok. 15.
Populacja docelowa
400
Zakres min-max
-
Zapadalność
15
Źródła
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/takhzyro https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/024/AWA/ot.4331.3.2020_takhzyro_hae_bip.pdf
Ograniczenia
Zgodnie z AWA Takhzyro chorobowość w Polsce wynosi ok. 400, a roczna zapadalność ok. 15.

5. OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

5.1.1 Ocena jakości badań włączonych do analizy

Zastosowana skala oceny Cochrane Risk of Bias wersja 2 (RoB2).

Tabela 7 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Randomizacja	niskie
Ukrycie kodu alokacji	niskie

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny wyników	niskie
Kompletność danych	niskie
Selektywne raportowanie wyników	niskie
Inne czynniki	niskie

Podsumowanie oceny jakości badania

Wyniki badania HELP (3. fazy, wielośrodkowe, randomizowane, z podwójnym zaślepieniem) wskazują na skuteczność zastosowania lanadelumabu w zakresie: zmniejszenia średniej liczby ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w porównaniu do placebo (pierwszorzędowy punkt końcowy), zmniejszenia średniej liczba napadów HAE wymagających pilnego leczenia oraz zmniejszenia średnia liczba napadów HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (drugorzędowe punkty końcowe); wyniki istotne statystycznie. W ramach oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB2, wszystkim domenom przypisano niskie ryzyko.

5.1.2 Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych

Wiarygodność badania rejestracyjnego DX-2930-03 (HELP) (3. fazy, wielośrodkowe, randomizowane, z podwójnym zaślepieniem) oceniono według narzędzia Risk of bias Tool 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego (wyniki oceny w tabeli powyżej).

6. OCENA SIŁY INTERWENCJI

W poniższych tabelach przedstawiono skrótową charakterystykę oraz kluczowe wyniki uwzględnionych badań.

Charakterystyka badania	Komparator z badania	placebo
	Okres obserwacji	
	Okres leczenia	26 tygodni
	Liczba pacjentów	n=125 pacjentów, w tym: lanadelumab s.c.: 150 mg co 4 tyg. n=28 300 mg co 4 tyg. n=29 300 mg co 2 tyg. n=27 placebo n=41
Punkty końcowe zastępcze / surowaty		
Punkt końcowy 1	Średnia liczba napadów HAE wymagających pilnego leczenia od dnia 0. do dnia 182: procentowa zmiana względem placebo	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny bezwzględny 1	
	Wartość	-87.3
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-93.49
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-75.2
	Wartość p	<0,001
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 0.21
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 0.11
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 0.4
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 1.64
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 1.34		
Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 2.04		
Opis	wyniki przedstawione dla LANA 300 mg e2w	
Średnia liczba napadów HAE wymagających pilnego leczenia od dnia 0. do dnia 182 dla LANA 300 mg e4w: % zmiana względem placebo (95% CI): -74,17 (-83,73; -58,98), p<0,001 Średnia miesięcznej liczby napadów: I: 0.42 (0,28, 0.65); K: 1,64 (1,34; 2,04)		
Punkt końcowy 2	odsetek pacjentów bez napadów w okresie leczenia	
	inny	

	Parametr statystyczny inny 1	odsetek pacjentów, %
	Wartość	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	
	Wartość p	
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 44 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Opis	wartość dla ramienia LANA 300 mg e2w
	odsetek pacjentów bez napadów w okresie leczenia w ramieniu LANA 300 mg e4w: 31% odsetek pacjentów bez napadów w okresie leczenia w ramieniu placebo: 2%	
Punkt końcowy 3	Średnia liczba napadów HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego od dnia 0. do dnia 182: procentowa zmiana względem placebo	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny bezwzględny 1	
	Wartość	-83.39
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-91.62
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-67.1
	Wartość p	<0.001
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 0.2 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 0.11 Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 0.39
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 1.22 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 0.97 Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 1.52
	Opis	wyniki przedstawione dla LANA 300 mg e2w
	Średnia liczba napadów HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego od dnia 0. do dnia 182 dla LANA 300 mg e4w: procentowa zmiana względem placebo (95%CI): -73,28 (-84,32; -54,50), p<0.001 Średnia miesięcznej liczby napadów I: 0,32 (0,20; 0,53); K: 1,22 (0,97; 1,52)	
Punkt końcowy 4	Średnia liczba napadów HAE od dnia 0. do dnia 182: procentowa zmiana względem placebo	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny bezwzględny 1	
	Wartość	-86.92
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-92.83
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-76.15
	Wartość p	<0.001
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 0.26 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 0.14 Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 0.46
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 1.97 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 1.64 Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 2.36
	Opis	wyniki przedstawione dla LANA 300 mg e2w
	Średnia liczba napadów HAE od dnia 0. do dnia 182 dla LANA 300 mg e4w - procentowa zmiana: % zmiana względem placebo (95% CI): -73,27 (-82,78, -59,46), p<0,001 Średnia miesięcznej liczby napadów: I: 0,53 (0,36; 0,77); K: 1,97 (1,64; 2,36)	

Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem		
Punkt końcowy 1	wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	RR
	Wartość	1.27
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	1.05
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1.54
	Wartość p	0,0121
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość:
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość:
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
Opis	wyniki dla LANA 300 mg e2w vs PBO; I (n/N): 26/27 K (n/N): 31/41	
wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego dla LANA 300 mg e4w vs PBO: RR(95%CI): 1,14 (0,91; 1,43) p=0,2569 I (n/N): 25/29 K (n/N): 31/41		
Punkt końcowy 2	wystąpienie zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	RR
	Wartość	2.06
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	1.26
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	3.37
	Wartość p	0,0039
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość:
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość:
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
Opis	wyniki dla LANA 300 mg e2w vs PBO; I (n/N): 19/27 K (n/N): 14/41	
wystąpienie zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem dla LANA 300 mg e4w vs PBO: RR(95%CI): 1,41 (0,80; 2,49) p=0,2321 I (n/N): 14/29 K (n/N): 14/41		
Punkt końcowy 3	wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	RR
	Wartość	4.5
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.19
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	106.57
	Wartość p	0,3516
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość:
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość:
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
Opis	wyniki dla LANA 300 mg e2w vs PBO; I (n/N): 1/27 K (n/N): 0/41	

	wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego dla LANA 300 mg e4w vs PBO: RR(95%CI): 9,80 (0,53; 182,78) p=0,1263 I (n/N): 3/29 K (n/N): 0/41		
Jakość życia			
Punkt końcowy 1	Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli istotną klinicznie poprawę w ogólnym wyniku w kwestionariuszu AE-QoL		
	inny		
	Parametr statystyczny względny 1	OR	
	Wartość	7.2	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	2.2	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	23.4	
	Wartość p		
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość:	
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:	
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:	
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość:	
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:	
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:	
	Opis	I: 81% K: 37%	
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli istotną klinicznie poprawę w ogólnym wyniku w kwestionariuszu AE-QoL dla ramienia LANA 300 mg e4w OR: 2,9 (95%CI: 1,1; 8,1) odsetek: I: 63% K: 37%			
Punkt końcowy 2	Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu AE-QoLa		
	Drugorzędowy		
	Parametr statystyczny inny 1	średnia zmiana	
	Wartość		
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica		
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica		
	Wartość p		
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: -21.29	
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:	
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:	
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość:	
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:	
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:	
	Opis	wartość dla ramienia LANA 300 mg e2w	
Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu AE-QoLa dla ramienia LANA 300 mg e4w: -17,38 Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu AE-QoLa dla ramienia placebo: -4,72			

Podsumowanie oceny siły interwencji

W badaniu wykazano istotne statystycznie zmniejszenie liczby ataków HAE na miesiąc oraz zwiększenie uzyskania prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie. Znamienneму wydłużeniu uległ również okres bez ataków HAE, przy jednoczesnym istotnym statystycznie skróceniu czasu trwania ataku HAE i redukcji odsetka chorych wymagających zastosowania leczenia ratunkowego i leczenia wspomagającego w czasie trwania ataków. Uzyskane wyniki wpłynęły na istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów leczonych lanadelumabem. Większość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia obejmowała zdarzenia niepożądane dotyczące miejsca podania leku.

7. SZACOWANIE LYG

Nie przeprowadzono analizy i wyliczenia wartości LYG i tym samym nie określono wartości RMST.

8. ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE

W celu odnalezienia informacji na temat statusu refundacyjnego ocenianej technologii w innych krajach przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji finansowych następujących krajów i instytucji:

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje refundacyjne odnoszące się do ocenianej technologii.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne

Organizacja, rok, zasięg/kraj, link	Wynik oceny	Uzasadnienie
The National Centre for Pharmacoeconomics 2020, Irlandia http://www.ncpe.ie/drugs/lanadelumab-takhzyro/	negatywna	The National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) zaleca, aby lanadelumab nie był brany pod uwagę w refundacji, chyba że można poprawić koszt efektywność w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia
Gemeinsamer Bundesausschuss 2019, Niemcy https://www.g-ba.de/beschluesse/3905/	pozytywna	Takhzyro jest wskazany w rutynowym zapobieganiu nawrotom nawrotów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych. Zakres dodatkowych korzyści leczniczych: znaczny.
NICE 2019, Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/ta606	pozytywna warunkowa	Lanadelumab jest zalecany jako opcja w zapobieganiu nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych., tylko wtedy, gdy: <ul style="list-style-type: none"> • kwalifikują się do profilaktycznego leczenia inhibitorem C1-esterazy (C1-INH) zgodnie z polityką zlecenia NHS England, co oznacza, że mają 2 lub więcej klinicznie istotne ataki tygodniowo przez 8 tygodni pomimo doustnej terapii profilaktycznej lub terapia doustna jest przeciwwskazana lub nietolerowana; • najniższe dawkowanie lanadelumabu stosuje się zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, czyli u pacjentów stabilnie wolnych od napadów w trakcie leczenia.
NHS Walia 2018 https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/lanadelumab-takhzyro/	odstąpiono od oceny	Odstąpiono od oceny ze względu na przeprowadzoną ocenę NICE
Healthcare Improvement Scotland 2019, Szkocja https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lanadelumab-takhzyro-full-smc2206/	pozytywna warunkowa	Terpia jest rekomendowana w ograniczonej populacji: pacjenci z HAE typu I lub II, którzy w innym przypadku byłiby rozważani do długoterminowego leczenia profilaktycznego inhibitorem C1-esterazy
The CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) 2020, Kanada https://www.cadth.ca/lanadelumab	pozytywna warunkowa	CDEC zaleca refundację lanadelumabu w rutynowym zapobieganiu napadom dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) tylko wtedy, gdy spełnione są następujące warunki. Kryteria włączenia: 1. Pacjent ma co najmniej 12 lat. 2. Diagnozę HAE typu I lub II stawia lekarz specjalista mający doświadczenie w diagnostyce HAE. 3. U pacjenta wystąpiły co najmniej trzy napady HAE w dowolnym czterotygodniowym okresie przed

Organizacja, rok, zasięg/kraj, link	Wynik oceny	Uzasadnienie
		<p>rozpoczęciem leczenia lanadelumabem, które wymagało zastosowania leczenia w postaci iniekcji.</p> <p>Kryteria odpowiedzi: 1. Ocenę odpowiedzi na leczenie należy przeprowadzić po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. 2. Odpowiedź na leczenie definiuje się jako zmniejszenie liczby napadów HAE, w przypadku których zastosowano ostre leczenie w postaci iniekcji w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia, w porównaniu do odsetka napadów obserwowanych przed rozpoczęciem leczenia. 3. Po wstępnej trzymiesięcznej ocenie pacjentów należy co 6 miesięcy oceniać pod kątem odpowiedzi. 4. Ciągłą odpowiedź definiuje się jako brak wzrostu liczby napadów HAE, w przypadku których zastosowano ostre leczenie w postaci iniekcji, w porównaniu z liczbą napadów obserwowanych przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>Kryteria przerwania leczenia:</p> <p>1. Leczenie należy przerwać u pacjentów, u których odpowiedź jest niewystarczająca lub brak odpowiedzi, zdefiniowany w następujący sposób: nieodpowiednia odpowiedź: brak zmniejszenia liczby napadów HAE, w przypadku których zastosowano ostre leczenie w postaci iniekcji w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia; utrata odpowiedzi: wzrost obserwowanej liczby napadów HAE, w przypadku których zastosowano ostre leczenie w postaci iniekcji przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>Warunki przepisywania terapii:</p> <p>1. Pacjent musi pozostawać pod opieką specjalisty doświadczonego w diagnostyce i leczeniu pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p>2. Nie należy stosować w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w długotrwałym leczeniu profilaktycznym obrzęku naczynioruchowego (np. C1-INH).</p> <p>3. Dawki lanadelumabu nie należy zwiększać do więcej niż 300 mg co dwa tygodnie w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub utraty odpowiedzi.</p> <p>Warunki cenowe: 1. Obniżona cena.</p>
<p>HAS France 2019, Francja https://www.has-sante.fr/jcms/c_2973363/fr/takhzyro-lanadelumab</p>	<p>pozytywna</p>	<p>Znacząca korzyść kliniczna i niewielki postęp terapeutyczny w leczeniu długotrwałego leczenia zapobiegawczego modyfikującego przebieg choroby u pacjentów w wieku ≥ 12 lat, z ciężkimi i nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) i nietolerancji lub niedostatecznej kontroli za pomocą leczenia profilaktycznego w pierwszej linii profilaktyki.</p> <p>Niewystarczająca korzyść kliniczna u pacjentów, którzy nie stosowali leczenia profilaktycznego pierwszego rzutu. Skuteczność terapii większa niż placebo pod względem zmniejszenia miesięcznej częstości napadów w czasie trwania 26-tygodniowego badania. Zaobserwowane wyniki w zakresie wpływu na jakość życia TAKHZYRO, kryterium istotnego ze względu na charakterystykę choroby, mają charakter eksploracyjny i ograniczony zakres. Produkt nie był porównywany z aktywnym komparatorem. Profil bezpieczeństwa wydaje się korzystny, jednak okres obserwacji po podaniu trwa krócej niż 1 rok. Terapia nie ma miejsca w zapobieganiu nawrotom napadów HAE pierwszego rzutu.</p>

9. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Podczas analizy zebranych dowodów naukowych dla technologii Takhzyro (lanadelumab) we wskazaniu: w ramach rutynowej profilaktyki nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych. zidentyfikowano następujące niepewności odnoszące się do metodyki

materiału dowodowego i/lub przenoszalności wyników badania do warunków polskich (ang. *transferability*) i/lub innych danych wykorzystanych do szacowania populacji lub danych epidemiologicznych:

Wyniki badania HELP (3. fazy, wielośrodkowe, randomizowane, z podwójnym zaślepieniem) wskazują na skuteczność zastosowania lanadelumabu w zakresie: zmniejszenia średniej liczby ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w porównaniu do placebo (pierwszorzędowy punkt końcowy), zmniejszenia średniej liczby napadów HAE wymagających pilnego leczenia oraz zmniejszenia średnia liczba napadów HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (drugorzędowe punkty końcowe); wyniki istotne statystycznie. W ramach oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB2, wszystkim domenom przypisano niskie ryzyko.

10. DODATKOWE INFORMACJE

Odnaleziono komunikaty bezpieczeństwa:

1. FDA:

Na stronie FDA odnaleziono informację, według której podano, że produkt leczniczy Takhzyro może powodować ciężkie reakcje alergiczne. Jako najczęstsze zdarzenia niepożądane wymieniono reakcje w miejscu podania, infekcje górnych dróg oddechowych, bóle głowy, wysypkę, bóle mięśni, zawroty głowy oraz biegunkę. Wśród rzadziej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów przyjmujących lanadelumab wyróżniono nadwrażliwość, wzrost aktywności transaminazy asparaginianowej oraz transaminazy alaninowej. Ponadto, zwrócono uwagę, że w przypadku wystąpienia ciężkiej nadwrażliwości należy przerwać terapię lanadelumabem.

Nie odnotowano jednak żadnych interakcji lekowych ani bezpośrednich przeciwwskazań do zastosowania ocenianego leczenia.

2. EMA:

Na stronie Europejskiej Agencji Leków odnaleziono informację z dnia 25.03.2020, w której podano informację, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które mogą pojawiać się u więcej niż 1 na 10 pacjentów, są reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym rumień (zaczerwienienie), zasinienie oraz ból.

3. URPLW:

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono komunikatów dot. bezpieczeństwa.

4. WHO:

W bazie VigiAccess, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o zdarzeniach niepożądanych u 566 chorych stosujących lanadelumab, wśród których najczęściej stwierdzano: wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne (n = 268), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 186) oraz zaburzenia układu nerwowego (n = 99) (WHOUMC 2020).

11. PIŚMIENNICTWO

Tabela 14 Źródła danych (linki) / Bibliografia

https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/takhzyro
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02586805