

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4331.3.2019
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Takhzyro (lanadelumab) w ramach programu lekowego „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)”

*Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.*

*Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego*

*Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.*

**W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.**

**UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.**

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:**

.....  
Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Produktu leczniczego: Takhzyro (lanadelumab) w ramach programu lekowego „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10 D84.1)”

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

<sup>1</sup> zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole



- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej .....
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu .....

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>5</sup>:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), tj.:
  - pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
  - pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
  - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
  - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.
  - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaję Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....

.....

.....

.....

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

*Ju*

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

4.06.2020 Aleksandra Kucharczyk

8717169

dr n. med. Aleksandra Kucharczyk  
SPECJALISTA CHOROÓB  
WEWNĘTRZNYCH  
I ALERGOLOGII

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie 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).

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

4.06.2020 Aleksandra Kucharczyk

8717169

dr n. med. Aleksandra Kucharczyk  
SPECJALISTA CHOROÓB  
WEWNĘTRZNYCH  
I ALERGOLOGII

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
3.2	<p><b>HAE jako problem zdrowotny</b></p> <p>W moim przekonaniu przedstawiony opis problemu nie odzwierciedla rzeczywistego jego rozmiaru.</p> <p>Doświadczenie kliniczne wskazuje na to, że największym problemem z jakim się spotykamy są obrzęki w obrębie jamy brzusznej, z jednej strony z powodu częstości występowania (ponad 60% wszystkich obrzęków), z drugiej, z powodu objawów podniedrożności lub niedrożności przewodu pokarmowego wywołujących nie tylko silne dolegliwości bólowe, ale również wymioty, biegunkę. Napady brzuszne prowadzić mogą również do wstrząsu hipowolemicznego stanowiącego bezpośrednio zagrożenie dla życia chorego. Obrzęki krtani, nawet jeśli są odpowiednio doraźnie leczone, również są stanem zagrożenia życia. W ich przebiegu może dochodzić do asfiksji, a więc uduszenia chorego. W ubiegłym roku odnotowano 2 przypadki zgonów spowodowanych obrzękiem w obrębie krtani. (źródło – rejstr prof. K. Obtułowicz). Również obrzęki skóry, zwłaszcza w obrębie twarzy, są przyczyną silnych dolegliwości bólowych, a wywołana obrzękiem deformacja często nie pozwala chorym na normalne funkcjonowanie. Wyniki przeprowadzonego w Polsce badania ilościowego z pacjentami leczonymi z powodu HAE (Pex Pharma) wskazują na to, że w grupie najczęściej chorujących, a więc potencjalnie kwalifikujących się do profilaktyki długoterminowej pacjentów (n=20):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• obrzęki występowały często: 20-50 napadów w ciągu roku miało 40% chorych, a wśród nich aż 64% ocenianych było jako ciężkie i wymagało leczenia doraźnego</li><li>• obrzęki brzuszne stanowiły 55%, a obrzęki krtani – 10% wszystkich napadów</li></ul> <p>Wykazano też, że HAE ma istotny wpływ na życie codzienne i podejmowane wybory życiowe:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 58% chorych czuje się ograniczonych w wykonywaniu pracy lub w nauce; 24% zgłasza brak samodzielności życiowej bądź jej ograniczenie; 21% chorych na HAE nie decyduje się na posiadanie dzieci</li><li>• 50% chorych opuszcza średnio 3 dni w miesiącu pracy</li></ul> <p>W ocenie leczenia stwierdzono, że:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 79% chorych jest umiarkowanie lub bardzo zainteresowanych profilaktyką długoterminową</li><li>• 69% chorych ma problem z dożylnym podawaniem preparatu Berinert lub Ruconest; czasem problem z podaniem mają również lekarze (zniszczone wielokrotnym podawaniem leku żyły)</li></ul>

W opisie obowiązujących w Polsce zaleceń dotyczących HAE (Porębski i wsp. 2018 Alergologia Polska: „Postępowanie we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym z niedoboru inhibitora C1 – stanowisko Sekcji HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. – Część I: klasyfikacja, patofizjologia, objawy kliniczne i rozpoznanie) znaleźć można następujący opis: „Objawy ze strony przewodu pokarmowego dotyczą 70–80% pacjentów z HAE-C1-INH. Obrzęk błony śluzowej przewodu pokarmowego oraz obecność wolnego płynu w przestrzeni zaotrzewnowej może powodować występowanie nudności, wymiotów, biegunki, zaparc i bólów brzucha. Ucieczka płynu do przestrzeni zaotrzewnowej oraz towarzyszące rozszerzenie naczyń krwionośnych skutkuje hipowolemią, spadkiem ciśnienia tętniczego, odwodnieniem, a w zaawansowanym stadium może prowadzić do wstrząsu hipowolemicznego. Intensywność bólów brzucha podczas ataku choroby bywa różnorodna – od lekkiego dyskomfortu i pobolewania po silne dolegliwości sugerujące objawy „ostrego brzucha”. Objawy ze strony górnych dróg oddechowych: jest to potencjalnie najgroźniejsza lokalizacja obrzęku, która może prowadzić do częściowego lub całkowitego zamknięcia dróg oddechowych, a także śmierci przez uduszenie w przebiegu obrzęku gardła i krtani.”

Podsumowując: przebieg napadów u chorych na HAE w znacznym procencie przypadków może być gwałtowny i, w przypadku obejmowania błon śluzowych przewodu pokarmowego lub układu oddechowego stanowić istotne zagrożenie dla życia pacjenta (wstrząs hipowolemiczny, asfiksja). Również odbiór schorzenia przez pacjentów wskazuje na to, że jest to choroba nie tylko groźna dla życia, ale również w istotny sposób upośledzająca ich funkcjonowanie.

#### **Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę**

Pod przedstawioną w tym punkcie tabelą znajduje się komentarz dotyczący komparatorów dla lanadelumabu. Jest tam informacja, że odpowiednio częste przyjmowanie Berinertu (dożylnie) może stanowić formę profilaktyki długoterminowej. Zdanie to opiera się na wytycznych NICE oraz zaleceniach NHS England.

W tym punkcie należy bardzo wyraźnie podkreślić, że opinia NICE nie jest konsultowana ze światowymi ekspertami w tej dziedzinie i w żaden sposób nie powinna być wiążąca. Obowiązujące są standardy światowe, a w Polsce zalecenia PTA. Ze względu na datę ich publikacji (2018 rok, przed rejestracją lanadelumabu przez EMEA), na razie nie uwzględniają one nowo zarejestrowanych od tego czasu cząsteczek). Należy oczekiwać, że sytuacja ta w najbliższym czasie ulegnie zmianie.

Powody, dla których w żaden sposób lanadalumabu nie można porównać do podawanego w sposób doraźny Berinertu są następujące:

1. W Polsce Berinert refundowany jest poza profilaktyką krótkoterminową jedynie celem „przerywania ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego obejmującego gardło, krtani lub jamę brzuszną” Zapis ten uniemożliwia stałe (2x w tygodniu) podawanie leku – pacjent może go przyjąć wyłącznie wtedy, kiedy obrzęk, potencjalnie zagrażający życiu, już się pojawi. Powoduje to, że nawet, jeśli lek ten stosowany musi być często, to nie uzyskuje się w ten sposób podstawowego celu jakim jest profilaktyka obrzęków.

Dodatkowo konieczność rozpoznania przez pacjenta obrzęku ciężkiego powoduje, że leki doraźne przyjmowane są z dużym opóźnieniem. Wyniki wielu badań (np. IOS – *Icatibant Outcome Survey*) w sposób jednoznaczny pokazują, że w takiej sytuacji obrzęki mają cięższy przebieg i znacznie dłuższy jest czas ich ustępowania.

2. W punkcie 3.2 opiniujący stwierdzili, że „u pacjentów w każdym wieku uduszenie może nastąpić w ciągu 20 minut (!) do 14 godzin od wystąpienia ataku HAE, bez względu na obecność objawów oddechowych w wywiadzie (EPAR 2018)”. Już tylko to stwierdzenie wskazuje na to, jak ważna jest profilaktyka prowadząca do niedopuszczenia do wystąpienia obrzęku.
3. Są badania potwierdzające skuteczność leczenia dożylną postacią Berinertu, niemniej trzeba pamiętać, że lek ten podawany jest wówczas dożylnie w dawce 2x w tygodniu po 1000 j. (koszt ponoszony przez NFZ wyniósłby wówczas:  $4 \times 500j = 4 \times 2369 \text{ PLN} = 9476/\text{tydzień terapii} = 37\,904 \text{ PLN/miesiąc terapii}$ . Nie jest to więc leczenie tanie. Dodatkowy problem stanowi to, że lek dostępny jest w postaci liofilizatu, który musi być najpierw odpowiednio przygotowany, stanowi to dodatkowe utrudnienie dla pacjenta. Częste iniekcje dożylnie leku powodują też, że czasem konieczne jest założenie portu naczyniowego z powodu braku dostępu do żył na obwodzie (dodatkowe koszty, ryzyko infekcji)
4. Berinert jako preparat krwiopochodnym. W ostatnim roku okresowo był całkowicie niedostępny – to kolejna trudność wynikająca z tej terapii.
5. obecnie profilaktyka długoterminowa z użyciem Berinertu podawanego drogą dożylną nie jest nigdzie zarejestrowana, natomiast forma podskórna, zarejestrowana przez EMEA w tym roku jest w Polsce niedostępna. Problem na pewno stanowić będzie tutaj również cena – lek podawany być musi w dawce 3000j 2x w tygodniu (zamiast 1000j podawanych dożylnie).

Podsumowując: na chwilę obecną lanadelumab, lek podawany podskórną co 2-4 tygodnie, nie ma odpowiadającego mu komparatora. Berinert przyjmowany doraźnie w sytuacji istniejącego już obrzęku w żaden sposób nie może być traktowany jako profilaktyka (co udowodniono powyżej).

4,3

#### Komentarz agencji

Bardzo ostrożny jest wpis o tym, że „wyniki przedstawione przez Wnioskodawcę w części klinicznej mogą wskazywać na skuteczność kliniczną i akceptowalny profil bezpieczeństwa lanadelumabu w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków obrzęku naczynioruchowego.”

Wyniki badania HELP (badanie rejestracyjne) wskazują jednoznacznie na dużą skuteczność leczenia, bezpieczeństwo terapii i istotny wpływ na poprawę jakości życia: aż u ponad 44% chorych nie obserwowano ani jednego napadu od momentu pierwszego podania leku, a odsetek napadów ciężkich i umiarkowanych zmalał z 91,5% do 44,4% (w tym napadów ciężkich z 34,1% do 7,4%). Należy podkreślić, że w badaniu brali udział chorzy o najcięższym przebiegu choroby, w tym dwoje pacjentów z Polski, u których w trakcie leczenia (faza OLE badania HELP) również sami zaobserwować mogliśmy niezwykle skuteczną skuteczność leczenia.

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

<sup>6</sup> analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

--	--

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

4.06.2020

Alexandra Kucharczyk

609179

Kucharczyk

Dr med. Aleksandra Kucharczyk  
SPECJALISTA CHOROÓB  
WEWNĘTRZNYCH  
I ALERGOLOGII

K