MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: LANADELUMABUM

INDICAȚIE: pentru prevenirea de rutină a episoadelor recurente de angioedem ereditar (AEE) la pacienții cu vârsta de peste 12 ani

Data depunerii dosarului	**19.12.2025**
Numărul dosarului	**92351**

NEINCLUDERE ÎN LISTĂ

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: LANADELUMABUM

1.2. DC: TAKHZYRO 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

1.3 Cod ATC: B06AC05

1.4 Data eliberării APP: 22 noiembrie 2018

1.5. Deținătorul de APP: Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch, Irlanda

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	***soluție injectabilă în stilou injector preumplut***
Concentrație	***150 mg/ml***
Calea de administrare	***subcutanată***
Mărimea ambalajului	***2 stilouri injectoare (pen) preumplute x 2 ml sol.***

1.8. Preț conform avizului de preț aprobat de Ministerul Sănătății cu nr. CAZ 3693/15.06.2026:

Mărimea ambalajului	***2 stilouri injectoare (pen) preumplute x 2 ml sol.***
Concentrație	***150 mg/ml***
Preţul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	***97844,75***
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	***48922,38***

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică din RCP:

TAKHZYRO este indicat pentru prevenirea de rutină a episoadelor recurente de angioedem ereditar (AEE) la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.

Indicația terapeutică propusă evaluării:

Takhzyro este indicat pentru prevenirea de rutină a episoadelor recurente de angioedem ereditar (AEE) la pacienții cu vârsta de peste 12 ani.

Doze şi mod de administrare

Tratamentul cu acest medicament trebuie început sub supravegherea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu angioedem ereditar (AEE).

Doze

Adulți și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și sub 18 ani

Doza inițială recomandată este de 300 mg lanadelumab, o dată la 2 săptămâni. La pacienții care sunt în stare stabilă și nu mai prezintă episoade în timpul tratamentului poate fi luată în considerare o reducere a dozei la 300 mg lanadelumab o dată la 4 săptămâni, în special la pacienții cu o greutate redusă.

La pacienții cu greutate corporală mai mică de 40 kg, poate fi luată în considerare și o doză inițială de 150 mg lanadelumab, o dată la 2 săptămâni. La pacienții care sunt în stare stabilă și nu mai prezintă episoade în timpul tratamentului poate fi luată în considerare o reducere a dozei la 150 mg lanadelumab o dată la 4 săptămâni.

Trebuie luată în considerare întreruperea definitivă a tratamentului la pacienții cu AEE cu activitate normală a C1 inhibitor esterazei (nC1-INH) care au prezentat o reducere insuficientă a episoadelor după 3 luni de tratament.

TAKHZYRO nu este destinat pentru tratamentul episoadelor acute de AEE.

Doze omise

În cazul în care a fost omisă o doză de TAKHZYRO, pacientul sau persoana care are grijă de pacient trebuie instruiți să administreze doza cât mai repede posibil. Este posibil ca schema terapeutică ulterioară să necesite o ajustare în funcție de frecvența de administrare a dozelor prevăzută, pentru a asigura:

- cel puțin 10 zile între utilizarea dozelor pentru pacienții cu schemă terapeutică cu administrare o dată la 2 săptămâni,
- cel puțin 17 zile între utilizarea dozelor pentru pacienții cu schemă terapeutică cu administrare o dată la 3 săptămâni,
- cel puțin 24 de zile între utilizarea dozelor pentru pacienții cu schemă terapeutică cu administrare o dată la 4 săptămâni.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este de așteptat ca vârsta să influențeze expunerea la lanadelumab. Nu este necesară nicio modificare a dozei pentru pacienții cu vârsta de peste 65 de ani.

Insuficiență hepatică

Nu au fost desfășurate studii la pacienți cu insuficiență hepatică. Nu este de așteptat ca insuficiența hepatică să influențeze expunerea la lanadelumab. Nu este necesară nicio modificare a dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică.

Insuficiență renală

Nu au fost desfășurate studii la pacienți cu insuficiență renală gravă. Nu este de așteptat ca insuficiența renală să influențeze expunerea la lanadelumab sau profilul de siguranță. Nu este necesară nicio modificare a dozei pentru pacienții cu insuficiență renală.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea medicamentului TAKHZYRO la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

TAKHZYRO este destinat doar pentru administrare subcutanată (s.c.).

Fiecare unitate (seringă preumplută, stilou injector (pen) preumplut sau flacon) de TAKHZYRO este destinată pentru o singură utilizare.

Administrarea injecției trebuie restricționată doar pentru locurile de injectare recomandate: abdomen, coapse și partea supero-externă a brațelor. Se recomandă alternarea locului de injectare.

Pentru adulți și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și sub 18 ani): TAKHZYRO poate fi auto-administrat sau administrat de către persoana care are grijă de pacient, doar după instruirea în tehnica de injectare subcutanată din partea unui profesionist din domeniul sănătății.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: alți agenți hematologici, medicamente folosite în angioedemul ereditar.

Lanadelumab este un anticorp monoclonal integral uman (IgG1/lanț ușor - κ). Lanadelumab inhibă activitatea proteolitică a kalikreinei plasmatice active. Activitatea crescută a kalikreinei plasmatice cauzează proteoliza kininogenului cu masă moleculară mare (HMWK - high molecular weight kininogen) cu generarea de HMWK clivat (cHMWK) și bradikinină, care este asociată cu inflamația și tumefierea din episoadele de AEE.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul legal în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, SC TAKEDA PHARMACEUTICALS SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu ***DC TAKHZYRO 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut (DCI LANADELUMABUM)***, pentru indicația terapeutică: *„Takhzyro este indicat pentru prevenirea de rutină a episoadelor recurente de angioedem ereditar (AEE) la pacienții cu vârsta de peste 12 ani”,* conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 1, respectiv *„Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate*”, respectiv *adăugarea unei noi forme farmaceutice*.

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 *pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate*, actualizată, medicamentul cu **DCI LANADELUMABUM** este inclus în *Sublista C, SECŢIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc, P6.22: Angioedem ereditar, la poziția 3, având adnotarea specifică „**1”*, corespunzătoare DCI-urilor al căror tratament se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii şi pot fi administrate şi în regim de spitalizare de zi.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Protocolul terapeutic aferent *tratamentului pentru prevenirea de rutină a episoadelor recurente de angioedem ereditar (AEE) la pacienţii cu vârsta de 12 ani şi peste,* cu ***DCI LANADELUMABUM*** aprobat conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, este prezentat mai jos:

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 318 cod (B06AC05): DCI LANADELUMABUM*)

**) Introdus prin O. nr. 1.462/347/2022 de la data de 2 iunie 2022.*

1. Indicaţie terapeutică

Lanadelumabum este indicat pentru prevenirea de rutină a episoadelor recurente de angioedem ereditar (AEE) la pacienţii cu vârsta de 12 ani şi peste.

Definiţie

AEE este o boală genetică, rară, debilitantă şi cu potenţial letal. Este cauzat, în marea majoritate a cazurilor (AEE tipul 1 şi 2) de deficienţa de C1-inhibitor esterază (C1-INH) (AEE-C1-INH), o serin protează cu rol în inhibarea sistemului complement şi de contact. În tipul 3 de AEE valorile serice ale

C1-INH sunt normale (AEE-nC1-INH), iar tabloul clinic, aproape identic cu cel din AEE tipul 1 şi 2, este determinat de mutaţii survenite la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului, a kininogenului1, a mioferlinei sau a genei HS3OST6. În unele cazuri de AEE-nC1- INH cauza rămâne necunoscută.

Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente şi obstrucţie a căilor respiratorii superioare.

Atacurile cutanate sunt cele mai frecvente. De obicei disconfortul şi durerea împiedică pacientul să-şi poate continua viaţa în ritmul dintre atacuri. Nu necesită spitalizare, dar pacienţii lipsesc de la muncă şi şcoală, unii până la 100 de zile pe an.

Atacurile abdominale se manifestă cu durere severă, ocluzie intestinală, greaţă, vărsături, uneori diaree şi deshidratare. Frecvent necesită spitalizare, iar dacă nu sunt recunoscute se soldează cu intervenţii chirurgicale inutile, atacul fiind asemănător abdomenului acut chirurgical.

Edemul facial se complică în 30% din cazuri cu edem al căilor respiratorii superioare şi risc de asfixiere prin edem laringian. Mortalitatea pacienţilor netrataţi cu AEE este de aproximativ 30%.

Atacurile de AEE apar imprevizibil şi au localizare aleatoare. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2-4 atacuri pe lună. Netratate, atacurile durează 2 - 8 zile. Între atacuri pacientul este asimptomatic.

Diagnostic

Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale, a simptomelor caracteristice bolii şi este confirmat prin modificările specifice de laborator.

Anamneza familială: este pozitivă în 75% din cazuri. În 25% din cazuri apar mutaţii de novo (spontane).

Simptomele caracteristice bolii sunt: a) episoade recurente de angioedem fără urticarie şi/sau b) dureri abdominale colicative asociate cu greaţă, vărsături şi/sau diaree şi/sau c) edem de căi respiratorii superioare.

Scăderea nivelului seric de C4 şi C1-INH (dozare proteică şi/sau activitate) confirmă diagnosticul de AEE tip 1şi 2.

În subtipurile de AEE cu valori normale de C1-INH (tipul 3) diagnosticul este stabilit prin testare genetică (identificarea mutaţiei de la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului, a kininogenului1, a mioferlinei sau a genei HS3OST6).

II. Criterii de includere în tratament

În programul de tratament cu Lanadelumab pot fi incluşi pacienţii cu vârsta de 12 ani şi peste, cu diagnosticul confirmat de către Centrul de Expertiză de AEE şi înregistraţi la Centrul de Expertiză de AEE. In vederea includerii în tratament, se va solicita consimţământul pacientului (anexa nr 1).

Conform raportului de evaluare a tehnologiilor medicale, pot fi incluşi pacienţii cu vârsta de 12 ani şi peste, cu diagnosticul confirmat de angioedem ereditar cu adresabilitate pentru pacienţii care întrunesc următorul criteriu: sunt prezente 2 sau mai multe atacuri semnificative clinic într-un interval de 8 săptămâni în pofida terapiei simptomatice de urgenţă.

Recomandarea tratamentului cu Lanadelumab se va face individualizat, luând în considerare, la fiecare pacient în parte, activitatea bolii, calitatea vieţii pacientului şi controlul bolii cu medicaţia de urgenţă şi/sau medicaţia profilactică administrată.

Inițierea tratamentului se va face pe baza scrisorii medicale eliberate de Centrul de Expertiză, care va fi reînnoită anual.

În primul an de tratament eficiența și continuarea acestuia va fi reevaluat și reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE, inițial la 3 luni după începerea tratamentului, apoi la 6 luni și apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.

III. Criterii de excludere din tratament

Nu beneficiază de tratament cu Lanadelumab pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau excipienții produsului.

Nu există date clinice disponibile privind utilizarea Lanadelumab la pacienții cu AEE-nC1-INH.

Deoarece există doar un număr limitat de cazuri cu administrarea Lanadelumab în perioada de sarcină, se recomandă evitarea utilizării lui în timpul sarcinii

În rarele cazuri în care răspunsul la Lanadelumab nu este satisfăcător, este necesară revizuirea indicației.

Contraindicații:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.

IV. Mod de administrare

Lanadelumab este un anticorp monoclonal integral uman (IgG1/lanț ușor - κ), care inhibă activitatea proteolitică a kalikreinei plasmatice active. Activitatea crescută a kalikreinei plasmatice cauzează episoade de angioedem la pacienții cu AEE prin proteoliza kininogenului cu masă moleculară mare (HMWK) cu generarea de HMWK clivat (cHMWK) și bradikinină. Bradikinina este mediatorul principal în AEE.

Lanadelumab oferă un control susținut al activității kalikreinei plasmatice și, prin urmare, limitează generarea de bradikinină la pacienții cu AEE.

Lanadelumab se prezintă sub formă de soluție injectabilă în seringă preumplută, care conține 300 mg substanță activă în 2 ml soluție.

Lanadelumab este destinat doar pentru administrare subcutanată, la nivelul abdomenului, coapselor și partea supero-externă a brațelor. Se recomandă alternarea locului de injectare.

Lanadelumab poate fi prescris și administrat de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de

Expertiză de AEE.

Decizia de utilizare a tratamentului la domiciliu și/sau de auto-administrare pentru un anumit pacient trebuie luată de către medicul expert în tratamentul AEE, care trebuie să se asigure că este oferit instructajul adecvat, și să verifice la intervale regulate, modul de administrare al tratamentului.

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentului, se va nota numărul lotului după fiecare administrare.

V. Doze:

Doza inițială recomandată este de 300mg lanadelumab la interval de 2 săptămâni.

La pacienții care sunt în stare stabilă și în timpul tratamentului nu mai prezintă atacuri, poate fi luată în considerare o reducere a dozei de 300mg Lanadelumab la intervalul de 4 săptămâni, în special la pacienții cu greutate redusă.

În primul an de tratament Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficiența tratamentului și va decide continuarea acestuia, inițial la 3 luni de la începerea utilizării medicației, apoi la 6 luni și ulterior anual sau ori de câte ori este nevoie.

Observație!

Lanadelumab se administrează doar pentru prevenția de rutină a episoadelor acute de AEE și NU este destinat tratamentului episoadelor acute de AEE, astfel încât pe tot parcursul tratamentului curativ de lungă durată pacientul trebuie să aibă la dispoziție medicație de urgență/de tratament al atacurilor (Icatibant, C1-INH derivat din plasmă sau recombinant) și acesta va fi administrat la nevoie. În caz de indisponibilitate al acestora se va administra plasma proaspăt congelată.

În caz de edem de căi respiratorii superioare (laringian) pacientul necesită supraveghere medicală atentă într-un serviciu de urgență timp de 24 de ore datorită impredictibilității evoluției severității obstrucției. În cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la tratamentul specific utilizat, se va lua în considerare intubarea traheală sau traheotomia.

VI. Prescriere și monitorizarea tratamentului

Lanadelumab poate fi prescris de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de genetica medicală, medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE. Această scrisoare medicală are termen de valabilitate de 1 an.

Iniţial se va prescrie doza de Lanadelumab necesară pentru 1 lună de tratament, cu prelungirea acesteia în funcţie de durata tratamentului (din 3 în 3 luni).

În primul an de tratament, Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficienţa tratamentului şi va indica continuarea/întreruperea acestuia, iniţial la 3 luni de la începerea utilizării medicaţiei, apoi la 6 luni şi apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.

Anexa Nr. 1

CONSIMŢĂMÂNT PACIENT

Subsemnata/ul....., CNP: ..... Domiciliat/ă în str. ....., nr. ..., bl ....., sc ...., et ...., ap ...., sector ....., localitatea....., judeţul....., telefon....., având diagnosticul ..... sunt de acord să urmez tratamentul cu .....

Am fost informat/ă asupra importanţei, efectelor şi consecinţelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

Mă declar de acord cu instituirea acestui tratament precum şi a tuturor examenelor clinice şi de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Mă declar de acord să urmez instrucţiunile medicului curant, să răspund la întrebări şi să semnalez în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:

.....

Unitatea sanitară unde se desfăşoară monitorizarea tratamentului

.....

Vă rugăm să răspundeţi la întrebările de mai jos încercuind răspunsul potrivit:

1. Aţi discutat cu medicul curant despre tratamentul pe care îl veţi urma?
DA/NU

2. Aţi înţeles care sunt beneficiile şi riscurile acestui tratament?
DA/NU

3. Aţi luat cunoştinţă despre reacţiile adverse ale acestui tratament?
DA/NU

4. Sunteţi de acord să urmaţi acest tratament?
DA/NU

Numele/prenumele pacientului (completaţi cu majuscule): *Data:* *Semnătura pacientului:*

Angioedem ereditar (AEE) - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Angioedemul ereditar (AEE) este o afecțiune genetică rară caracterizată prin episoade recurente de edem localizat. Aceste episoade de edem pot afecta mâinile, picioarele, fața, tractul gastrointestinal sau căile respiratorii și, spre deosebire de reacțiile alergice, în general nu sunt asociate cu prurit. Edemul la nivelul tractului gastrointestinal poate determina crampe abdominale severe, iar edemul căilor respiratorii poate conduce la obstrucție cu potențial letal.

Debutul bolii poate apărea la orice vârstă, însă este cel mai frecvent în copilărie sau adolescență. Pacienții prezintă edeme albe, bine delimitate, nepruriginoase, care persistă în general între 48 și 72 de ore și recidivează cu frecvență variabilă.

Edemele pot afecta tractul digestiv, determinând un tablou clinic similar celui observat în sindromul de ocluzie intestinală, uneori asociat cu ascită și șoc hipovolemic. Edemul laringian poate pune viața în pericol, riscul de deces fiind estimat la aproximativ 25% în absența unui tratament adecvat. Procedurile stomatologice reprezintă un factor

declanșator cunoscut pentru apariția edemului laringian, iar edemele la nivelul feței constituie un factor de risc pentru afectarea laringelui.

Angioedemul ereditar se caracterizează prin episoade acute de edem (angioedem) care pot afecta diferite regiuni ale corpului. Aceste episoade apar ca urmare a extravazării lichidului din vasele de sânge în țesuturile înconjurătoare, proces determinat de o dereglare a mecanismelor de reglare ale bradikininei. Simptomele debutează, de obicei, în copilărie sau la adultul tânăr și tind să se agraveze în perioada pubertății. Majoritatea cazurilor simptomatice apar înainte de vârsta de 20 de ani; cu toate acestea, copiii mici pot rămâne asimptomatici. În mod tipic, boala se manifestă prin episoade recurente de edem sau durere abdominală.

Prognosticul vital este favorabil la pacienții diagnosticați și care au acces la tratamentul adecvat în cazul apariției unui edem la nivelul sferei ORL. Cu toate acestea, afectarea digestivă poate fi asociată cu o morbiditate semnificativă, determinând durere intensă și necesitând adesea imobilizarea la pat a pacienților pentru cel puțin trei zile după un episod.

Epidemiologie

Angioedemul ereditar (AEE) este o afecțiune genetică rară cu transmitere autozomal dominantă, caracterizată prin episoade recurente și imprevizibile de edem subcutanat sau submucos, care afectează de obicei pielea, căile respiratorii superioare și tractul gastrointestinal.

La momentul acordării desemnării de medicament orfan (procedura nr. EMA/COMP/603277/2015 din 13 noiembrie 2015), prevalența angioedemului ereditar era estimată la mai puțin de 0,5 cazuri la 10.000 de persoane în Uniunea Europeană (UE).

Prevalența angioedemului ereditar a fost estimată la aproximativ 1 caz la 100.000 de persoane. Această afecțiune rară afectează în mod egal persoanele de sex masculin și feminin, iar simptomele debutează, de regulă, în copilăria timpurie. La nivel mondial, se estimează că aproximativ 1 din 50.000 până la 150.000 de persoane este afectată de această boală.

Management și tratament

Există mai multe opțiuni terapeutice aprobate pentru tratamentul și prevenirea crizelor de angioedem ereditar (HAE), care acționează asupra diferitelor componente ale căii kalikreină–kinină. Terapia de substituție cu inhibitorul C1 (C1-INH) poate fi realizată prin administrarea de concentrate de C1-INH derivate din plasmă umană sau de C1-INH recombinant, în timp ce alte terapii includ inhibitori ai kalikreinei sau antagoniști ai receptorului B2 pentru bradikinină. Conform ghidurilor elaborate de **HAE International**, obiectivul tratamentului profilactic este reducerea frecvenței și severității crizelor și îmbunătățirea calității vieții pacienților. Standardul terapeutic pentru prevenirea crizelor include administrarea de C1-INH sau androgeni atenuați; totuși, aceste opțiuni pot fi limitate de contraindicații, reacții adverse sau de controlul insuficient al bolii. Concentratele de C1-INH derivate din plasmă pentru administrare intravenoasă sunt aprobate în Uniunea Europeană pentru profilaxia de rutină a crizelor la

pacienți cu forme severe și recurente, însă necesită administrare repetată, la intervale de câteva zile, și pot fi asociate cu riscuri precum reacții de hipersensibilitate sau evenimente tromboembolice. De asemenea, Berinert, un C1-INH derivat din plasmă administrat subcutanat, a fost aprobat recent în Uniunea Europeană pentru prevenirea crizelor de HAE. Alte opțiuni utilizate în unele state includ androgenii atenuați sau antifibrinoliticele, însă ghidurile actuale nu recomandă antifibrinoliticele pentru profilaxia pe termen lung din cauza eficacității limitate. În pofida tratamentelor disponibile, unii pacienți continuă să prezinte crize recurente, inclusiv episoade de tip „breakthrough".

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **adăugarea** este definită ca *includerea în cadrul aceleași indicații a unei alte concentrații, **a altei forme farmaceutice**, a unui segment populaţional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.*

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redate în Tabelul nr. 1 din OMS nr. 861/2014 actualizat:

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	*Criterii*	*Detalii*
1.	***Crearea adresabilităţii pentru pacienţi***	*Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianţa la tratament a unor categorii de pacienţi, segmente populaţionale sau stadii de boală.*
2.	***Dovada compensării în ţările UE şi Marea Britanie***	*Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puţin trei state membre ale Uniunii Europene şi Marea Britanie şi menţinerea unei abordări unitare.*
3.	***Analiza de impact financiar***	*Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.*

Notă:

*1. „**Pentru situaţiile de adăugare pentru** o altă concentraţie sau **o altă formă farmaceutică** aferentă medicamentului deja evaluat, care se **utilizează în cadrul aceleiaşi indicaţii cu** concentraţia sau **forma farmaceutică** deja evaluată, **raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situaţiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru**. În acest caz, **comparatorul este medicamentul cu** concentraţia sau **forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate** inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale."*

*2. „În vederea emiterii deciziei de **adăugare** în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populaţional nou/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 şi 2 din tabelul nr. 1, iar pentru **situaţia descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1."***

Având în vedere prevederile legislative OMS nr. 861/2014 actualizat, Anexa 2, cap.I, lit. A, pct.23:

Notă:

*1. **Costul terapiei** - preţul total al DCI calculat la nivel de preţ cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul naţional al preţurilor medicamentelor de uz uman, **aprobat la data evaluării** sau aprobat de către Ministerul Sănătăţii, conform avizului intern de preţ cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătăţii **la data evaluării, în funcţie de dozele şi durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient**. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populaţional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piaţă atât medicamentul inovator, cât şi genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât şi biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preţ cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul naţional al preţurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducţie a tratamentului şi o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câţiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici.*

2. Prin excepţie de la pct. 1, în cazul în care DAPP/reprezentantul DAP îşi exprimă disponibilitatea pentru a încheia un protocol cu Casa Naţională de Asigurări de Sănătate (CNAS) pentru cofinanţarea tratamentului, conform art. 220 alin. (2) şi art. 221 alin. (1) lit. m) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, costul terapiei se va calcula luând în considerare costul rezultat ca urmare a aplicării condiţiilor menţionate în adresa de exprimare a disponibilităţii. Exprimarea disponibilităţii de a intra într-un protocol cu CNAS se va depune ca parte a dosarului de evaluare.

*3. **Costul terapiei se va calcula conform pct. 1** şi pentru medicamentele pentru care se aplică **criteriile de adăugare pentru o DCI compensată,** inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.*

*4. Pentru **situaţiile de adăugare pentru** o altă concentraţie sau **o altă formă farmaceutică** care **se utilizează pe aceeaşi indicaţie cu** concentraţia sau **forma farmaceutică deja evaluată**, **comparatorul este medicamentul cu** concentraţia sau **forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate incluse în Listă** în baza evaluării tehnologiilor medicale.*

În concluzie, în cazul medicamentului cu ***DCI LANADELUMABUM***, ***adăugarea formei farmaceutice soluție injectabilă în stilou injector preumplut*** presupune ***analiza de impact financiar***.

Analiza de impact financiar

Precizăm că în prezent medicamentul cu ***DCI LANADELUMABUM este rambursat în regim de compensare 100% pentru concentrația de 150 mg/ml și forma farmaceutică de soluție injectabilă în seringă preumplută***, pentru indicația terapeutică *„Takhzyro este indicat pentru prevenirea de rutină a episoadelor recurente de angioedem ereditar (AEE) la pacienții cu vârsta de peste 12 ani”*, cu adresabilitate pentru pacienții care întrunesc următoarele criterii:

- *sunt prezente 2 sau mai multe atacuri semnificative clinic într-o săptămână, timp de 8 săptămâni, în pofida terapiei cu scop preventiv administrată sau*
- *terapia orală este contraindicată sau nu este tolerată;*
- *cea mai mică frecvență de dozare a medicamentului lanadelumab respectă recomandările din rezumatul caracteristicilor produsului Takhzyro, respectiv administrarea în perioada de stabilitate a bolii, în absența atacurilor de angioedem ereditar.*

Medicamentul cu DCI LANADELUMABUM și cu DC TAKHZYRO 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută a fost evaluat de către SETS pentru indicația terapeutică: *„Takhzyro este indicat pentru prevenirea de rutină a episoadelor recurente de angioedem ereditar (AEE) la pacienții cu vârsta de peste 12 ani”*. În urma evaluării, a fost emisă Decizia nr. 200/11.02.2022 de includere necondiționată în Listă, astfel că, această formă farmaceutică este considerată comparator valid.

Prețurile conform avizului de preț aprobat de Ministerul Sănătății cu nr. CAZ 3693/15.06.2026 și conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5.994/2024 actualizat, aprobat la data evaluării sunt următoarele:

Denumire comercială	**TAKHZYRO 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut**	**TAKHZYRO 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută**
Mărimea ambalajului	**2 stilouri injectoare (pen) preumplute x 2 ml sol.**	**2 seringi preumplute x 2 ml sol.**
Concentrație	**150 mg/ml**	**150 mg/ml**
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	**97844,75**	**93894,34***
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	**48922,38**	**46947,17**

**Prețurile sunt aprobate cu o diminuare de 5% pentru o perioadă de 12 luni.*

Precizare SETS

Reprezentantul în România al DAPP a solicitat ca, pentru comparator, să fie utilizat prețul cu amănuntul maximal, fără aplicarea diminuării de 5% prevăzute în CANAMED. Solicitarea nu a putut fi avută în vedere de SETS, întrucât, potrivit metodologiei de evaluare, costul terapiei se calculează utilizând prețul cu amănuntul maximal cu TVA înscris în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman ***aprobat la data evaluării.***

Conform RCP, doza inițială recomandată este de 300 mg lanadelumab, o dată la 2 săptămâni*. La pacienții care sunt în stare stabilă și nu mai prezintă episoade în timpul tratamentului poate fi luată în considerare o reducere a dozei la 300 mg lanadelumab o dată la 4 săptămâni, în special la pacienții cu o greutate redusă.*

- **Calculul costului terapiei cu TAKHZYRO 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut**

48.922,38 lei x 26 administrări = 1.271.981,88 lei

- **Calculul costului terapiei cu TAKHZYRO 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută**

46.947,17 lei x 26 administrări = 1.220.626,42 lei

La data prezentei evaluări, din compararea costurilor formei farmaceutice evaluate (stilou injector preumplut), față de forma farmaceutică deja compensată (seringă preumplută), se constată că medicamentul **TAKHZYRO 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut generează costuri cu 4,21% mai mari**, într-un an calendaristic, per pacient. Prin urmare nu este îndeplinită condiția prevăzută în Ordinul M.S. nr. 861/2014, Anexa 1, Tabelul nr. 1, Nota 1, potrivit căreia raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situaţiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru.

3. CONCLUZIE

În concluzie, conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI LANADELUMABUM** și cu **DC TAKHZYRO 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut**, pentru indicația terapeutică: *„Takhzyro este indicat pentru prevenirea de rutină a episoadelor recurente de angioedem ereditar (AEE) la pacienții cu vârsta de peste 12 ani”,* **nu întrunește criteriile de adăugare** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

Referinţe bibliografice:

1. *RCP Takhzyro (Takhzyro, INN-lanadelumab)*
2. *EPAR Takhzyro (Takhzyro, INN - lanadelumab)*
3. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482266/*
4. *https://www.orpha.net/en/disease/detail/91378*
5. *Ordinul M.S. nr. 861/2014, actualizat*
6. *Ordinul M.S. nr. 5994/2024, actualizat*
7. *https://rarediseases.org/rare-diseases/hereditary-angioedema/*

Raport finalizat in data de: 27.07.2026

Șef Serviciu SETS
Farm. sp. Octavian MATEI