



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: LANADELUMABUM

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

Data depunerii dosarului

03.12.2020

Numărul dosarului

19256

RAPORT POSTCONTESTAȚIE





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Lanadelumabum
1.2. DC: Tazhzyro 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
1.3. Cod ATC: B06AC05
1.4. Data primei autorizări: 22 noiembrie 2018
1.5. Deținătorul de APP: Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, Irlanda
1.6. Tip DCI: orfană
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	soluție injectabilă în seringă preumplută
Concentrație	300 mg
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	2 seringi preumplute x 2 ml sol.

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/24 iunie 2020, actualizat, cu ultima completare din data de 27.12.2021

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	131.737,77 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	65.868,885 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Tazhzyro 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Takhzyro este indicat pentru prevenirea de rutină a episoadelor recurente de angioedem ereditar (AEE) la pacienții cu vârsta de peste 12 ani.	Doza inițială recomandată este de 300 mg lanadelumab, la interval de 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 la interval de 4 săptămâni, în special la pacienții cu o greutate redusă.	Durata medie a tratamentului nu este menționată.

Alte informații din RCP

TAKHZYRO nu este destinat pentru tratamentul episoadelor acute de AEE.

Grupuri 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 copiii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

2. PRECIZĂRI DETM

Conform avizului Comisiei de Genetică privind comparatorul, medicamentul Cinryze nu este comparator pentru Takhzyro.

În cele ce urmează, este redată opinia Comisiei de specialitate Genetică Medicală.



Către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România,

In atenția Doamnei

DETM

Ca raspuns la adresa inregistrată la ANMDMR cu nr. 1246/28.01.2021, referitoare la fundamentarea alegerii comparatorului aferent medicamentului DCI LANADELUMABUM, facem următoarele precizări:

Cu toate ca ambele produse sunt indicate pentru prevenirea episoadelor acute de angioedem ereditar la categoria de vârstă de peste 12 ani, sunt câteva diferențe care fac ca cele două medicamente sa nu pot fi considerate comparatori:

- Au proprietati farmacodinamice diferite:** Takhzyro este un anticorp monoclonal antikalikreina plasmatica care limitează generarea de bradikinină la pacienții cu angioedem ereditar cu efecte, eficacitate și siguranța diferită (superioară) față de Cinryze, care este un produs derivat din plasma umană, și reprezintă un mod de tratament substitutiv.
- Indicații ușor diferite:** Cinryze este indicat la pacienții cu crize severe și recurente, cu intoleranță la tratamentele orale preventive sau sunt insuficient protejați de acestea sau la pacienții cu controlul inadecvat al bolii cu medicația de urgență. La Takhzyro nu apar aceste criterii
- Modul de administrare este diferit:** Cinryze de 2x/sapt intravenos, versus Takhzyro 2x/luna sau 1x/luna subcutanat.

In concluzie, cele 2 medicamente nu pot fi considerate comparatori.

Fiecare dintre cele 2 preparate aduc beneficii diferite pacienților și vin în întâmpinarea nevoilor diferite ale pacienților care sunt întotdeauna diferiți, cu un patrimoniu genetic diferit, adică vom putea oferi pacienților cu Angioedem ereditar un tratament personalizat, adaptat nevoilor personale.

3. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

3.1. HAS: Primul raport tehnic aferent DCI Lanadelumabum și DC Takhzyro 300 mg soluție injectabilă cu indicația de la punctul 1.9. datat 5 iunie 2019 și publicat pe site-ul HAS la data de 12 iunie 2019, prezintă următoarele concluzii:

- **important** dacă este utilizat ca tratament preventiv pe termen lung la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, care prezintă crize severe și recurente de angioedem ereditar (AEE) și care prezintă fie intoleranță la tratamentele preventive de primă linie efectuate timp de 3 până la 6 luni (corespunzător utilizării de linia a doua) fie acestea nu au asigurat un control adecvat;
- **insuficient** pentru a justifica rambursarea inclusiv pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, care prezintă atacuri severe și recurente de angioedem ereditar (AEE) naivi la tratamentele preventive de primă linie.
Conform acestui raport, singurul medicament considerat comparator pentru Lanadelumabum de către experții francezi a fost Cinryze.

3.2.1. NICE: Conform raportului publicat pe site-ul institutului britanic NICE la data de 16 octombrie 2019, având nr. ta 606, document revizuit în anul 2021, terapia cu DCI Lanadelumabum **este recomandată ca opțiune** pentru prevenirea atacurilor recurente de angioedem ereditar la persoanele cu vârsta de 12 ani și peste, numai dacă:

- sunt îndeplinite criteriile de eligibilitate pentru inițierea tratamentului preventiv cu un inhibitor de C1-esteraza (C1-INH) în conformitate cu politica promovată de NHS England, respectiv:
 - ✓ 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 **și**

- compania furnizeaza lanadelumab conform aranjamentului comercial.

În opinia experților britanici inhibitorii de C1-esteraza (C1-INH) reprezintă singurele medicamente comparator pentru lanadelumab. Berinert și Cinryze sunt inhibitori de C1 esterază cu utilizarea cea mai frecventă în practica medicală din Regatul Unit.

Întrucât nu există dovezi privind compararea terapiei cu lanadelumab cu terapia preventivă cu administrare orală pe termen lung, în strategia terapeutică a angioedemului ereditar din Regatul Unit medicamentul Takhzyro nu poate fi utilizat în locul medicamentelor cu administrare orală.

3.2.2. SMC: Raportul publicat la data de 9 decembrie 2019 pe site-ul scoțian al autorității de evaluare a tehnologiilor medicale, datat 8 noiembrie 2019 și având nr. SMC2206 prezintă avizul favorabil rambursării restrictive a terapiei cu Takhzyro 300 mg soluție injectabilă. Restricția de rambursare vizează pacienții cu angioedem ereditar de tipul I sau II, care sunt eligibili pentru un tratament profilactic pe termen lung cu inhibitori de C1-esterază. Terapia cu inhibitorii de C1 esterază a fost validată de către experții scoțieni drept comparator pentru lanadelumab. Dintre inhibitorii de C1 esterază, Cinryze a fost singurul medicament amintit.



3.3.1. IQWIG: Pe site-ul IQWIG a fost publicat raportul de evaluare a tehnologiei Takhzyro.

3.3.2. G-BA: Pe site-ul Comitetului Federal Comun din Germania a fost publicată rezoluția privind rambursarea medicamentului cu DCI Lanadelumabum datată 1 august 2019. Conform documentului publicat, **amplizarea beneficiului suplimentar este considerabilă.**

4. STATUTUL DE COMPENSARE A DCI LANADELUMABUM ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Conform declarației solicitantului medicamentul cu DCI Lanadelumabum este rambursat în **13** state membre UE. Acestea sunt: Austria, Cehia, Danemarca, Estonia, Franța, Finlanda, Germania, Grecia, Italia, Marea Britanie, Portugalia, Spania, Suedia.

Precizăm că Norvegia nu este stat membru UE așa cum este precizat în formularul de cerere depus de către solicitant în dosarul Takhzyro și în declarația pe proprie răspundere a DAPP.

5. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

5.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni

Conform adresei comisiei de Genetică Medicală, adresa post-contestație putem afirma că medicamentul cu DCI Takhzyro este singura alternativă terapeutică la pacienții cu indicația menționată la pct 1.9.

Pacienții incluși în studiile clinice analizate de către experții francezi, germani sau de către cei din Marea Britanie, nu au avut o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni.

5.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

- a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau**
- b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni**

Conform informațiilor furnizate în RCP Takhzyro,

- *„Reducerea medie a ratei de episoade de AEE a fost uniform mai mare în brațele de tratament cu TAKHZYRO, comparativ cu placebo, indiferent de antecedentele legate de PTL, de episoadele cu implicare laringiană sau de rata episoadelor în timpul perioadei de introducere,,*
- *„La populația cu intenție de tratament (ITT), în toate brațele de tratament cu TAKHZYRO s-au înregistrat reduceri statistice semnificative ale ratei medii de episoade de AEE, comparativ cu brațul la care s-a administrat placebo, pentru toate criteriile de evaluare principale și secundare,, (Studiul HELP).*



Angioedemul ereditar (AEE) este o boală genetică rară care afectează aproximativ 1:10.000 de persoane, indiferent de etnie sau vârstă, caracterizată de episoade recurente de edem cu o durată variabilă, până la maxim 5 zile, care poate apărea în orice regiune a corpului, însă cu o frecvență mai mare la nivelul pielii, a mucoasei tractului respirator sau gastrointestinal. Deși edemul este autolimitat, edemul laringian poate cauza asfixie fatală, iar durerea dată de atacurile periferice și abdominale poate fi invalidantă.

Ca mecanism fiziopatologic al AEE, edemul rezultă din producția excesivă a bradikininei, o substanță cu puternică acțiune vasodilatatoare, care crește permeabilitatea capilară, contractă musculatura netedă și stimulează receptorii nociceptivi. La pacienții cu AEE, nivelurile plasmatiche de bradikinină cresc de până la 7 ori față de normal în cursul episoadelor de angioedem. Bradikinină se formează prin scindarea kininogenului, de către kalikreina plasmatică. Activitatea kalikreinei și a factorului XII sunt antagonizate puternic de inhibitorul C1 esterazei. Nivelurile scăzute de inhibitor al C1 esterazei (C1-INH), sau alterarea funcției acestuia se asociază cu eliberare excesivă de bradikinină.

Transmiterea AEE este autosomal-dominantă, iar acesta este cauzat de mutații la nivelul genei care codifică C1-INH (SERPING1). Însă boala poate fi cauzată și de o mutație *de novo*, în aproximativ 25% din cazuri.

Frecvența atacurilor variază considerabil. În medie, pacienții netratați pot avea atacuri la fiecare 7 -14 zile, și în mod caracteristic, atacurile netratate durează 1-5 zile. Edemele nu lasă godeu, nu sunt pruriginoase, sunt autolimitate și pot fi localizate la nivelul extremităților, feței, căilor respiratorii superioare, abdomenului sau organelor genitale.

Atacurile de la nivelul extremităților afectează 96% din pacienți și se pot manifesta prin desfigurare și invaliditate pronunțată, fiind deseori însoțite de dureri severe care interferă cu activitatea de zi cu zi.

Edemul facial se complică cu obstrucția căilor aeriene superioare. Apariția angioedemului la nivelul căilor respiratorii superioare cuprinde corzile vocale și laringele și poate determina deces prin asfixie, fiind considerată principala cauză determinantă a mortalității asociată cu AEE, ceea ce face ca să fie nevoie de un singur episod acut ca pacientul să decedeze. Având în vedere frecvența foarte mare a aparițiilor episoadelor acute, pacientul trăiește mereu cu teama că un nou atac ar putea fi și ultimul. Profilaxia episoadelor de angioedem ereditar este în medicină, ca și în cazul altor patologii, o măsură mult mai preferată decât conduita terapeutică curativă/substitutivă care nu oferă garanții absolute în cazul în care pacientul ajunge la timp să primească tratament de specialitate sau acesta există în unitățile de prim-ajutor din vecinătatea locului unde a debutat atacul. Fără profilaxie, supraviețuirea unui pacient cu o frecvență atât de mare a episoadelor acute de AEE în care este implicat și sistemul respirator, nu ajunge să depășească trei luni.

Tratamentul profilactic cu lanadelumabum care este un anticorp monoclonal ce leagă kalikreina plasmatică, inhibând astfel activitatea sa proteolitică asupra kininogenului, având ca efect scăderea până la nivel normal a bradikininei, permite persoanelor diagnosticate cu angioedem ereditar să aibă o viață pseudonormală cu o speranță de viață, deși mai scăzută, relativ echivalentă cu cea a unei persoane normale, un lucru foarte important de menționat fiind îmbunătățirea semnificativă a calității vieții pacientului care nu mai trăiește cu spaima unui nou atac, a pierderii vieții, a durerii sau a unei dizabilități fizice pe perioada episoadelor acute, putând avea parte de o viață normală cu o reinserție socio-economică adecvată.

5.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale



Medicamentul cu DCI Lanadelumabum este încadrat ca orfan prin decizia Comisiei Europene datată 26 noiembrie 2018. Conform Orphanet, List of Rare Diseases, Angioedemul ereditar tipurile I, II și III sunt menționate cu numerele alocate Orpha 100050, 100051 și 100054.

6. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. HAS – Beneficiu terapeutic important	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE/SMC – Se recomandă utilizarea DCI Lanadelumabum	15
2.2. IQWIG/G-BA – rapoarte publicate cu aviz pozitiv rambursării	15
3. Statutul de compensare a DCI Lanadelumabum în statele membre ale UE și Marea Britanie	
Numărul statelor membre UE alături de Marea Britanie, care rambursează medicamentul cu DCI Lanadelumabum este 13	20
4. Stadiul evolutiv	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni	0
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
TOTAL PUNCTAJ	85 de puncte

7. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Lanadelumabum întrunește punctajul de includere necondiționată cu adresabilitate pentru pacienții care întrunesc următoarele condiții

- ✓ 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

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.

8. CONCLUZII

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru DCI Lanadelumabum și DC Takzyro în indicația *“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.

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU