



REPUBLIKA HRVATSKA
MINISTARSTVO ZDRAVSTVA

Uprava za bolničku zdravstvenu zaštitu, transplantaciju, biomedicinu i kvalitetu zdravstvene zaštite

Sektor za bolničku zdravstvenu zaštitu i kvalitetu zdravstvene zaštite

Služba za kvalitetu zdravstvene zaštite

KLASA: 510-08/21-01/59

URBROJ: 534-04-1-2/3-21-03

Zagreb, 14.05.2021.

Predmet: Procjena zdravstvene tehnologije: Takhyzro (lanadelumab)

Iskaz sukoba interesa: Bez sukoba interesa

Sadržaj	Stranica
Preporuka	3
1. Uvod	5
2. Opis zdravstvene tehnologije: Takhyzro (lanadelumab)	5
3. Bolest u kojoj se primjenjuje zdravstvena tehnologija	8
3.1. Smjernice za liječenje HEA	10
3.2. Liječenje	13
4. Klinička učinkovitost, sigurnost i kvaliteta života	22
4.1. Sustavni pregledi s/bez meta-analize	
4.2. Randomizirana kontrolirana i nerandomizirana nekontrolirana ispitivanja	
4.3. Ostala ispitivanja	
5. Troškovi i ekonomske analize	41
5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu	
5.2. Sažetak publikacija ekonomskih analiza	
6. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA publikacije	55
7. Zaključak	58
8. Literatura	63

Preporuka

Temeljem ubrzanog postupka ocjene lijeka od strane Europske agencije za lijekove i medicinske proizvode, te dokaza podnesenih od proizvođača lijeka i analiziranih u procjenama lijeka poduzetim od strane zemalja koje su ga odobrile za liječenje, **preporučuje se stavljanje lijeka na listu lijekova s određenim vremenskim ograničenjem i snižavanje objavljene cijene lijeka shodno povjerljivom komercijalnom dogovoru s proizvođačem lijeka.** Tim ugovorom bi ujedno bili definirani jasni kriteriji za započinjanje i prekid liječenja, definirani očekivani ishodi, metode prikupljanja podataka i učestalost izvještavanja, kao i posljedice u slučaju prekida nadoknade za lijek.

Obrazloženje

Klinička učinkovitost

Prema Europskoj agenciji za lijekove, prednost Takhzyra je sposobnost da značajno smanji srednju stopu napadaja nasljednog angioedema u usporedbi s **placebom**. **Izravne studije usporedbe (head-to-head studies) lanadelumaba s lijekovima usporedbe nisu napravljene.**

Nema dugoročnih dokaza o primjeni lanadelumaba s nižom učestalosti doziranja (svaka 4 tjedna).

Vjerojatno je za pretpostaviti da će ljudi koji prekinu liječenje lanadelumabom započeti liječenje s C1-INH, a oni koji se liječe s C1-INH, će ga nastaviti koristiti cijeli život.

Kontinuirani učinak liječenja lanadelumabom klinički je vjerojatan za većinu ljudi, ali se kod malog dijela odgovor može izgubiti (5-10%). Trajnost odgovora na liječenje i dugoročna sigurnost u ovoj su fazi nepoznati.

Ne postoje dokazi iz kliničkih ispitivanja koji uspoređuju lanadelumab s dugotrajnom oralnom preventivnom terapijom, pa se on ne može koristiti umjesto te terapije.

Sigurnost

Najčešće prijavljene nuspojave na lanadelumab bile su reakcije na mjestu injekcije, uključujući bol, eritem i modrice na mjestu injekcije. Nuspojave povezane s lanadelumabom nisu zabrinjavajuće i slične su onima povezanim s drugim liječenjima koja se trenutno koriste kao dugoročna profilaktička terapija za pacijente s HAE.

Pacijenti i Kvaliteta života povezana sa zdravljem (HRQoL)

Postoji **nezadovoljena potreba** (engl. unmet need) za učinkovitijim opcijama liječenja u ovom stanju.

Pacijenti su **izrazili sklonost liječenju koje se primjenjuje supkutano u usporedbi s intravenskim liječenjem** jer su prikladniji i imaju manje nuspojava povezanih s primjenom. Ovo iskustvo pacijenata podržali su klinički stručnjaci koji su također primijetili da sc. primjena može ublažiti štetne nuspojave povezane s dugotrajnom i.v. primjenom.

Troškovi

Lijek treba odobriti uz klinički definirane **kriterije za početak, nastavka i prekid liječenja.**

Nema dugoročnih dokaza o primjeni lanadelumaba s nižom učestalosti doziranja. Postoji nesigurnost vezana uz dugotrajnu primjenu lanadelumaba kod niske učestalosti doziranja (svaka 2 tjedna), jer studija HELP-04 nije sadržavala tu dozu.

Upravo **udio pacijenata za koji se pretpostavlja da će prijeći na tu nižu učestalost doziranja ima velik utjecaj na procjene troškovne učinkovitosti.** Procjene troškovne učinkovitosti lanadelumaba u usporedbi s C1-INH su nesigurne. Tvrtka sa donositeljima zdravstvenih odluka u kojima je lijek odobren sklapa **komercijalni ugovor prema kojem je lanadelumab dostupan s popustom. Veličina popusta je komercijalno povjerljiva.**

Takhyzro (lanadelumab)

1. Uvod

Temeljem dopisa Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (KLASA: 510-08/21-01/59; URBROJ: 338-21-01) od 23.03.2021. godine, zaprimljenog u Ministarstvo zdravstva 27.03.2021. godine, zatražena je procjena zdravstvene tehnologije za lijek Takhyzro (lanadelumab).

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje zaprimio je zahtjev nositelja odobrenja Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (zastupan po ovlaštenom predstavniku Shire d.o.o.) za stavljanjem lijeka *lanadelumab*-Takhyzro na osnovnu listu i Popis posebno skupih lijekova Zavoda sa sljedećim kriterijima za primjenu:

„Za rutinsku prevenciju ponavljajućih napadaja hereditarnog angioedema (HAE) u pacijenata u dobi od 12 godina i starijih. Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove.“

2. Opis zdravstvene tehnologije: lanadelumab

Takhyzro (lanadelumab)

Lanadelumab je potpuno ljudsko monoklonsko protutijelo (IgG1/kapa laki lanac). Na temelju aminokiselinske sekvence, molekularna težina neglikoziliranog lanadelumaba iznosi 145 716 Da.

Lanadelumab inhibira proteolitičku aktivnost aktivnog plazmatskog kalikreina. Povećana aktivnost plazmatskog kalikreina dovodi do napadaja angioedema u pacijenata s hereditarnim angioedemom (HAE) putem proteolize kininogena velike molekulske mase (engl. *high-molecular-weight-kininogen*, HMWK) čime nastaje cHMWK (odcijepljen, engl. *cleaved*) i bradikinin. Lanadelumab omogućava neprekidnu kontrolu aktivnosti plazmatskog kalikreina i time ograničava stvaranje bradikinina u pacijenata s HAE-om.

Europska komisija je rekombinantno monoklonsko antitijelo (IgG1/kapa laki lanac) za liječenje nasljednog angioedema, tvrtke Dyax Ltd. iz Velike Britanije, označila kao lijek siročće (engl. orphan drug) (9. listopada 2015., (EU/3/15/1551)). Taj je lijek danas poznat pod nazivom lanadelumab. U studenom 2017. godine je pravo na lijek preneseno na Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, Irska.

Podnositelj zahtjeva Shire Pharmaceuticals Ireland Limited je 12. ožujka 2018. podnio Europskoj agenciji za lijekove (EMA) zahtjev za stavljanjem u promet lijeka TAKHZYRO centraliziranim postupkom. Suglasnost za registraciju lijeka centraliziranim postupkom (EMA/CHMP) dobivena je 21. travnja 2017. Lijek je ocijenjen ubrzanim postupkom i odobren u EU 22. studenog 2018.

Za lijek je određeno dodatno praćenje. Dodatno praćenje ima za cilj poboljšati izvještavanje o sumnjama na nuspojave lijekova za koje je baza kliničkih dokaza slabije razvijena. Glavni su ciljevi što ranije prikupljanje dodatnih informacija radi sigurnijeg i djelotvornijeg korištenja lijeka kao i njegovom profilu rizika i koristi tijekom korištenja u svakodnevnoj medicinskoj praksi.

Sažetak podataka za Takhyzro prema Europskoj agenciji za lijekove (engl. European Medicines Agency - EMA), ažurirano rujan, 2020

Takhyzro (Lanadelumab)	TAKHZYRO 300 mg otopina za injekciju TAKHZYRO 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Aktivna tvar	Lanadelumab - potpuno ljudsko monoklonsko protutijelo (IgG1/kapa laki lanac) koje inhibira proteolitičku aktivnost aktivnog plazmatskog kalikreina.
ATK oznaka	B06AC05 (Farmakoterapijska skupina drugi hematološki lijekovi, lijekovi za liječenje hereditarnog angioedema)
Odobrena indikacija	Rutinska prevencija ponavljajućih napadaja hereditarnog angioedema (HAE) u pacijenata u dobi od 12 godina i starijih
Doziranje	Preporučena početna doza iznosi 300 mg lanadelumaba svaka 2 tjedna. U pacijenata koji su uz terapiju postojano bez napadaja može se razmotriti smanjenje doze lanadelumaba na 300 mg svaka 4 tjedna, a osobito u pacijenata male tjelesne težine.
Način primjene	TAKHZYRO je namijenjen samo za supkutanu (s.c.) primjenu. Primjenu injekcije treba ograničiti na preporučena mjesta: abdomen, bedra i vanjske dijelove nadlaktica. Preporučuje se mijenjati mjesta primjene injekcije. TAKHZYRO može bolesnik dati sam sebi ili ga bolesniku može dati njegovatelj, ali tek nakon uvježbavanja tehnike davanja s.c. injekcije koje provede zdravstveni radnik.
Kontraindikacije	Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari (natrijev hidrogenfosfat dihidrat, citratna kiselina hidrat, histidine, natrijev klorid, polisorbitat 80, voda za injekcije)
Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	<u>Sljedivost</u> Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati. <u>Reakcije preosjetljivosti</u> Primijećene su reakcije preosjetljivosti. U slučaju teške reakcije preosjetljivosti, primjenu lijeka TAKHZYRO mora se odmah prekinuti i započeti odgovarajuće liječenje. Općenito TAKHZYRO nije namijenjen za liječenje akutnih napadaja HAE-a. U slučaju probojnog napadaja HAE-a, potrebno je započeti individualizirano liječenje odobrenim lijekom za hitno ublažavanje simptoma. Nema kliničkih podataka o primjeni lanadelumaba u pacijenata s HAE-om i normalnom aktivnosti proteina C1-INH. <u>Interferencija s testom koagulacije</u> Lanadelumab može produljiti aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTT) zbog interakcije lanadelumaba i aPTT testa. Reagensi koji se koriste u laboratorijskom testu aPTT-a pokreću intrinzičnu koagulaciju aktivacijom plazmatskog kalikreina u kontaktnom sustavu. Inhibicija plazmatskog kalikreina lanadelumabom može produljiti aPTT u ovom testu. Nijedno produljenje aPTT-a u pacijenata liječenih lijekom TAKHZYRO nije bilo povezano sa štetnim događajima abnormalnog krvarenja. Između terapijskih skupina nije bilo razlike u međunarodnom normaliziranom omjeru (INR).

	<p>Sadržaj natrija Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.</p>																							
Nuspojave	<p>Tablični popis nuspojava Tablica 1 sažeto prikazuje nuspojave primijećene u ispitivanju HELP u kojem je sudjelovalo 84 ispitanika s HAE-om koji su primili najmanje jednu dozu lijeka TAKHZYRO.</p> <p>Učestalost nuspojava navedenih u tablici 1 definirana je na temelju sljedećeg dogovora: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).</p> <p>Tablica 1: Nuspojave prijavljene uz lanadelumab</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Klasifikacija organskih sustava</th> <th>Učestalost</th> <th>Nuspojave</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Poremećaji imunološkog sustava</td> <td>često</td> <td>preosjetljivost*</td> </tr> <tr> <td>Poremećaji živčanog sustava</td> <td>često</td> <td>omaglica</td> </tr> <tr> <td>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</td> <td>često</td> <td>makulopapularni osip</td> </tr> <tr> <td>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</td> <td>često</td> <td>mialgija</td> </tr> <tr> <td>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</td> <td>vrlo često</td> <td>reakcije na mjestu primjene injekcije**</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Pretrage</td> <td>često</td> <td>povišena alanin aminotransferaza</td> </tr> <tr> <td>često</td> <td>povišena aspartat aminotransferaza</td> </tr> </tbody> </table>	Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave	Poremećaji imunološkog sustava	često	preosjetljivost*	Poremećaji živčanog sustava	često	omaglica	Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	makulopapularni osip	Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često	mialgija	Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	reakcije na mjestu primjene injekcije**	Pretrage	često	povišena alanin aminotransferaza	često	povišena aspartat aminotransferaza
	Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave																					
Poremećaji imunološkog sustava	često	preosjetljivost*																						
Poremećaji živčanog sustava	često	omaglica																						
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	makulopapularni osip																						
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često	mialgija																						
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	reakcije na mjestu primjene injekcije**																						
Pretrage	često	povišena alanin aminotransferaza																						
	često	povišena aspartat aminotransferaza																						

Kratice: ATK= Anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova.

*Preosjetljivost uključuje: pruritus, nelagodu i trnce u jeziku.

**Reakcije na mjestu primjene injekcije uključuju: bol, eritem, modrice, nelagodu, hematom, krvarenje, pruritus, oticanje, induraciju, paresteziju, reakciju, toplinu, edem i osip.

3. Bolest u kojoj se primjenjuje zdravstvena tehnologija

Hereditarni (nasljedni) angioedem (engl. Hereditary angioedema, HAE) je rijetka genetska bolest koja se nasljeđuje autosomno dominantno. Bolest je povezana s proteinom - inhibitorom C1 esteraze, C1-INH (engl. C1 esterase inhibitor). Njegova glavna zadaća jest inhibicija sustava komplementa. Nedostaci u C1-INH omogućuju nekontroliranu aktivaciju klasičnog puta komplementa. C1-INH blokira aktivaciju C1 i ostatka klasičnog puta komplementa vezivanjem za C1r i C1s. Bez C1-INH dolazi do nekontrolirane aktivacije C1, C2 i C4 prije nego što drugi inhibitori (protein koji veže C4 i čimbenici H i I) mogu zaustaviti kaskadu. Osim toga, on regulira kininsko-kalikreinski sustav, koagulaciju i fibrinolizu. C1-INH inaktivira plazmin-aktivirani Hagemanov faktor (faktor XII), aktivirani faktor XI, plazmatski tromboplastinski antecedent (PTA) i kalikrein.

Patofiziologija

Gen *SERPING1* daje upute za stvaranje proteina inhibitora C1. C1-INH je član familije serpinskih inhibitora proteaza koje inaktiviraju ciljne proteaze stvaranjem stabilnih kompleksa s proteinima koje inhibiraju. Sintetiziraju ga prvenstveno hepatociti, a potom i monociti. Regulacija proizvodnje proteina nije u potpunosti razumljiva. Primjenom androgene terapije kod pacijenata je pokazana povišena razina C1-INH u serumu, odnosno stimulirana sinteza C1-INH.

Postoje tri tipa hereditarnog angioedema.

Mutacije u genu *SERPING1* uzrokuju nasljedni angioedem tipa I i tipa II.

Tip I HEA definiran je niskom razinom normalnog inhibitora C1 u krvi koja nastaje zbog defekta jednog alela u genu.

Nasljedni angioedem tipa II uzrokuju mutacije koje dovode do stvaranja nefunkcionalnog inhibitora C1, čije su razine normalne ili povišene.

Osim ta dva tipa, postoji i treći, tip III, kod kojeg su razina i funkcija C1-INH normalne. U tom se slučaju bolesti dijagnosticira temeljem kliničke slike i pozitivne obiteljske anamneze. Identificiran je nasljedni oblik angioedema ovisan o estrogenu koji se javlja uglavnom u žena, ali njegov patofiziološki mehanizam nije razjašnjen.

Koagulacijski faktor XII je ključan u zgrušavanju krvi (koagulaciji) i sudjeluje u proizvodnji bradikina. Upute za njegovo stvaranje daje gen *F12*. Mutacije u genu *F12* rezultiraju stvaranjem faktora XII s povećanom aktivnošću.

Bradikinin poticanjem vazodilatacije arteriola i povećavanjem kapilarne propusnosti povećava istjecanje tekućine iz krvnih žila u tjelesna tkiva.

Epidemiologija

HEA čini oko 2% slučajeva kliničkog angioedema i javlja se u 1 na 50 000-150 000 ljudi. U Sjedinjenim Američkim Državama HAE uzrokuje oko 15 000-30 000 posjeta hitnim službama godišnje. S obzirom na nedostatnu dijagnostiku bolesti, u Hrvatskoj je broj oboljelih procijenjen na oko 100. HAE tip I je zastupljen u 85% slučajeva, a tip II u 15% slučajeva.

Rasne i spolne razlike u incidenciji

HAE se može javiti u osoba bilo koje rase. Muškarci i žene su podjednako zahvaćeni HAE tipovima I i II, iako žene naginju težim oblicima napadaja.

Dobne razlike u incidenciji

Iako je nedostatak C1-INH prisutan pri rođenju, zabilježeno je samo nekoliko pacijenata s perinatalnim angioedemom. Otprilike 40% ljudi s HAE doživi prvu epizodu prije navršene 5. godine života, a 75% prije navršene 15. godine života. Prvi znakovi obično se javljaju u dječjoj dobi, a raniji početak bolesti obično je povezan s težim kliničkim tijekom. Tijekom djetinjstva mogu se javljati manje otekline koje ne moraju biti prepoznate, dok se njihova težina povećava oko nastupa puberteta.

HAE s normalnom razinom inhibitora C1 se rijetko se javlja prije puberteta. Dijagnosticira u drugom desetljeću života ili kasnije.

Infekcija, fizički napor, emocionalni stres ili trauma mogu biti okidači za napadaje HEA. Osim toga, napadaji angioedema mogu prouzrokovati ACE inhibitori i estrogenski oralni kontraceptivi.

Učestalost napadaja i ozbiljnost kliničke slike nisu predvidivi. Edem napreduje dok se ne potroše komponente komplementa. U 90 % pacijenata angioedem zahvaća kožu ekstremiteta, a može zahvatiti i lice, genitalnu i glutealnu regiju.

Angioedem može zahvatiti sluznicu usana, jezika, ždrijela ili grkljana. Edem sluznice grkljana vrlo brzo može prouzrokovati gušenje. I stomatološke intervencije mogu povećati rizik izazivanja ataka edema larinksa. Kod angioedema probavnog sustava, kod 70-80 % pacijenata se javljaju abdominalni grčevi, mučnina, povraćanje i proljev.

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja temeljem utvrđivanja niskih vrijednosti komponenti komplementa C2 i C4, koji su supstrati C1 inhibitora, normalnih vrijednosti komponente komplementa C1q koja je fragment C1 i dokazivanjem slabe funkcije C1 inhibitora. Najpouzdaniji i najučinkovitiji probirni test za HAE je razina C4 u serumu. Koncentracija C4 gotovo se uvijek smanjuje tijekom napadaja i obično je niska između napadaja. Ako je razina C4 u normalnom rasponu, ali je sumnja na angioedem velika, test treba ponoviti. U HAE tipa I su vrijednosti C1 inhibitora visoke, a kod tipa HAE II su normalne ili povišene. Razina C1q je niska kod stečene deficijencije C1 inhibitora.

Kod pacijenata s antigenski prisutnim, ali nefunkcionalnim inhibitorom C1 (C1-INH) mogu biti korisni funkcionalni testovi, ali imaju visoku stopu pogreške.

Na dijagnozu HAE-a treba posumnjati i ako izostane odgovor na terapiju antihistaminicima, glukokortikoidima ili adrenalinom. U pacijenata s HAE su nalazi većine rutinskih laboratorijskih testova normalnih vrijednosti. Sedimentacija eritrocita ili eozinofilija se obično ne nalaze.

Kod djece mlađe od jedne godine su vrijednosti C1-INH uobičajeno snižene. Nalaz se treba ponoviti nakon prve godine života.

Zbog gubitka intravaskularnog volumena tijekom napadaja, pacijenti mogu pokazati hemokoncentraciju ili prerentalnu azotemiju.

Prije razvoja učinkovite terapije, stopa smrtnosti od HAE iznosila je 20-30%.

Pacijenti s HAE predstavljaju teret za obitelji i njegovatelje, više izostaju s posla ili škole. U velikog dijela pacijenata razvija se depresija i anksioznost. Ograničena im je sposobnost druženja ili putovanja zbog straha od budućih napadaja i zabrinuti su zbog nasljedne naravi bolesti.

3.1. Smjernice za liječenje HEA

Hrvatske smjernice za liječenje HAE (2014)

pripremila je radna grupa hrvatskih stručnjaka koji se bave ovim poremećajima, vođena Smjericama Svjetske alergološke organizacije (engl. World Allergy Organization, WAO).

Liječenje akutne atake HAE:

Napadaji angioedema koji onesposobe dijelove tijela i/ili zahvaćaju lice, vrat, trbuh, a pogotovo gornje dišne putove

- odmah primijeniti koncentrat inhibitora C1 (dobiven iz plazme ili rekombinantni), ikatibant ili ekalanitid. Terapija mora biti odmah dostupna (*engl. On-Demand Treatment*)
- ako ovi lijekovi nisu dostupni, plazma obrađena deterгентom
- ako se ovakva plazma ne može dobiti, angioedemi se liječe svježe smrznutom plazmom
- ako progredira edem gornjih dišnih putova: intubacija ili traheotomija moraju se izvesti na vrijeme
- u napadaju angioedema bolesnik može dobiti i adjuvantnu terapiju (analgetike, infuzije).

Preporuke

- preporučuje se da svi bolesnici uvijek nose sa sobom lijekove za samoprimjenu
- preporučljiva je kratkoročna profilaksa edema prije kirurških zahvata (osobito stomatoloških zahvata), zahvata u kojima je potrebna endotrahealna intubacija, zahvata na gornjim dišnim putovima ili farinksu te prije bronhoskopije i endoskopije
- **dugoročna profilaksa indicirana je ako se javi jedna ili više težih ataka angioedema na mjesec. Kao dugoročna profilaksa mogu se rabiti koncentrat inhibitora C1 ili androgeni**
- Probir djece za HAE trebalo bi odgoditi do 12. mjeseca života. Sve potomke pacijenata treba testirati.

Smjernice za dijagnostiku i liječenje hereditarnog angioedema Svjetske alergološke organizacije (engl. World Allergy Organization, WAO)

Preporuka broj 1: U svih pacijenata sa sumnjom na HAE mora se odrediti nivo C4 i inhibitora C1, kao i funkcija inhibitora C1. Ako su testovi abnormalno niski, moraju se ponoviti da potvrde dijagnozu. Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Preporuka broj 2: Svi napadajaji angioedema koji onesposobe dijelove tijela i/ili zahvaćaju lice, vrat, trbuh, a pogotovo gornje dišne putove zahtijevaju liječenje. Terapija mora biti odmah dostupna (*On-DemandTreatment*). Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Preporuka broj 3: Terapija se mora primijeniti odmah. Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Preporuka broj 4: U akutnoj ataci treba odmah primijeniti koncentrat inhibitora C1 (dobiven iz plazme ili rekombinantni), ikatibant ili ekalantid (ako ih je bolesnik donio sa sobom).

Stupanj dokaza: A, snaga preporuke: jaka.

Ako lijekovi navedeni u Preporuci broj 4 nisu dostupni, akutni napadajaji edema mogu se liječiti s plazmom obrađenom detergentom (SDP, od engl. *solvent detergent-treated plasma*). Ako se SDP ne može dobiti, angioedema se može liječiti svježe smrznutom plazmom.

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Preporuka broj 5: Intubacija ili traheotomija mora se izvesti na vrijeme ako progredira edem gornjih dišnih putova.

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Preporuka broj 6: U napadajaju angioedema bolesnik može dobiti i adjuvantnu terapiju ako je potrebno (analgetike, infuzije i njegu), ali to ne smije utjecati na odgađanje primjene specifične, etiološke terapije.

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Preporuka broj 7: Primjena oralnih antifibrinolitika ne preporučuje se u akutnoj ataci.

Stupanj dokaza: A, snaga preporuke: jaka

Preporuka broj 8: Preporučuje se da svi bolesnici imaju kod sebe lijekove za samoprimjenu prema potrebi, u akutnom napadajaju angioedema.

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Preporuka broj 9: Preporučuje se da svi bolesnici uvijek nose sa sobom lijekove za samoprimjenu u akutnom napadajaju.

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Preporuka broj 10: Preporučuje se kratkoročna profilaksa edema prije kirurških zahvata (osobito stomatoloških zahvata), zahvata u kojima je potrebna endotrahealna intubacija, zahvata na gornjim dišnim putovima ili farinksu te prije bronhoskopije i endoskopije.

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Preporuka broj 11: Prije uvođenja dugoročne profilakse HAE androgenima treba analizirati kompletnu krvnu sliku, urin, hepatogram, profil lipida te moguće srčane rizične faktore. Navedene pretrage valja ponoviti svakih 6 mjeseci. Ultrazvučnu pretragu jetre treba obaviti prije uvođenja terapije androgenima te jedanput na godinu.

Stupanj dokaza: C, snaga preporuke: jaka.

Preporuka broj 12: Probir djece za HAE trebalo bi odgoditi do 12. mjeseca života. Sve potomke pacijenata treba testirati.

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Preporuka broj 13: Jedina hitna terapija za akutne atake HAE u dječjoj dobi jest koncentrat inhibitora C1 dobiven iz plazme.

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Preporuka broj 14: Jedina hitna terapija za akutne atake HAE tijekom trudnoće i dojenja jest koncentrat inhibitora C1 dobiven iz plazme.

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Preporuka broj 15: Svi bolesnici s HAE trebaju imati akcijski plan liječenja te dostupne lijekove za tretman akutnih napadaja angioedema (C1-inhibitor ili ikatibant).

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Preporuka broj 16: Svi bolesnici s HAE koji imaju lijekove za akutne napadaje licencirane za samoprimjenu moraju proći obuku da bi mogli sami primijeniti terapiju u slučaju potrebe.

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Preporuka broj 17: Svi bolesnici s HAE moraju nositi sa sobom identifikacijsku karticu.

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Preporuka broj 18: Svi bolesnici s HAE trebali bi najmanje jedanput na godinu otići na pregled specijalistu s iskustvom u hereditarnom angioedemu (pedijatar, dermatolog, otorinolaringolog, internist, imunolog).

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Preporuka broj 19: Članovi obitelji pacijenata s HAE trebali bi obaviti obradu te imati u pripravi lijekove zbog toga što prvi napadaj angioedema može biti u području gornjih dišnih putova i fatalan bez adekvatne terapije.

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Preporuka broj 20: Bolesnici s HAE koji primaju plazmatski koncentrat inhibitora C1 trebaju se cijepiti protiv hepatitisa A i B. Svi bolesnici s HAE trebaju se cijepiti protiv gripe.

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

3.2 Liječenje

Lijekovi odobreni u Europskoj uniji za zbrinjavanje HEA

Ruconest (konestat alfa)	Ruconest 2100 jedinica prašak za otopinu za injekciju
Aktivna tvar	Konestat alfa, rekombinantni humani inhibitor esteraze komponente 1 (C1) komplementa (rhC1-INH), analog je humanog C1-INH, a dobiva se iz mlijeka kunića koji izražavaju gen koji kodira za humani C1-INH. Slijed aminokiselina konestata alfa identičan je endogenom C1-INH.
ATK oznaka	B06AC04 (Farmakoterapijska skupina: Ostali hematološki pripravci, lijekovi za liječenje nasljednog (hereditarnog) angioedema)
Odobrena indikacija	Liječenje akutnih napadaja angioedema u odraslih, adolescenata i djece (u dobi od 2 godine i više) s nasljednim angioedemom zbog nedostatka inhibitora C1 esteraze.
Doziranje	Doziranje u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 2 godine i više <i>Tjelesna težina do 84 kg</i> - Jedna intravenska injekcija od 50 U/kg tjelesne težine. <i>Tjelesna težina 84 kg ili veća</i> - Jedna intravenska injekcija od 4200 U (2 bočice).
Način primjene	Za intravensku primjenu. Ruconest mora primijeniti zdravstveni radnik. Svaka bočica Ruconesta je isključivo za jednokratnu uporabu. Za rekonstituciju, kombiniranje i miješanje otopina mora se primijeniti aseptična tehnika rada. Rekonstitucija Svaku bočicu Ruconesta (2100 U) potrebno je rekonstituirati s 14 ml vode za injekcije. Vodu za injekcije potrebno je dodavati polako kako bi se izbjegao silovit udar na prašak te lagano miješati da bi se pjenjenje otopine svelo na najmanju moguću mjeru. Rekonstituirana otopina sadrži 150 U/ml konestata alfa i izgleda kao bistra bezbojna otopina. Rekonstituiranu otopinu u svakoj bočici mora se vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Otopina u kojoj se vide čestice ili promjena boje ne smije se koristiti. Lijek je potrebno primijeniti odmah. Potrebni volumen rekonstituirane otopine potrebno je primijeniti kao sporu intravensku injekciju tijekom približno 5 minuta.
Kontraindikacije	Dokazana ili suspektna alergija na kuniće. Preosjetljivost na djelatnu ili neku od pomoćnih tvari (saharozu, natrijev citrat (E331), citratna kiselina)
Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	<u>Sljedivost</u> Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati. Konestat alfa dobiven je iz mlijeka transgeničnih kunića i sadrži tragove proteina kunića. Prije početka liječenja Ruconestom bolesnike je potrebno pitati o prethodnoj izloženosti kunićima te o znakovima i simptomima koji upućuju na alergijsku reakciju. Nije moguće isključiti reakcije preosjetljivosti. Tijekom i nakon razdoblja primjene sve je bolesnike potrebno pomno nadzirati i pratiti pojavu bilo kojeg simptoma preosjetljivosti. Bolesnike je potrebno obavijestiti o ranim znacima reakcija preosjetljivosti, uključujući koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsištu, piskanje, hipotenziju i anafilaksiju. Ako se ovi simptomi pojave nakon primjene, bolesnici bi trebali obavijestiti svog liječnika. U slučaju anafilaktičkih reakcija ili šoka, potrebno je poduzeti hitne mjere liječenja.

	<p>Iako se križna reaktivnost između kravljeg mlijeka i mlijeka kunića ne smatra vjerojatnom, mogućnost takve križne reaktivnosti u pacijenata s dokazanom kliničkom alergijom na kravlje mlijeko nije moguće isključiti pa po primjeni Ruconesta pacijenata treba pratiti na znakove i simptome preosjetljivosti.</p> <p><u>Natrij</u></p> <p>Jedna bočica Ruconesta sadrži 19,5 mg natrija. O tome treba voditi računa u pacijenata s ograničenjem unosa natrija.</p>																														
Nuspojave	<p>Učestalost nuspojava navedenih u tablici 1 definirana je na temelju sljedećeg dogovora: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$).</p>																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Klasifikacija organskih sustava</th> <th>Učestalost</th> <th>Nuspojave</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Poremećaji živčanog sustava</td> <td>manje često</td> <td>glavobolja</td> </tr> <tr> <td>manje često</td> <td>vertoglavica</td> </tr> <tr> <td>manje često</td> <td>hipoestezija</td> </tr> <tr> <td>manje često</td> <td>omaglica</td> </tr> <tr> <td>Poremećaji uha i labirinta</td> <td>manje često</td> <td>oticanje ušiju</td> </tr> <tr> <td>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</td> <td>manje često</td> <td>iritacija grla</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Poremećaji probavnog sustava</td> <td>često</td> <td>mučnina</td> </tr> <tr> <td>manje često</td> <td>dijareja</td> </tr> <tr> <td>manje često</td> <td>nelagoda u abdomenu</td> </tr> <tr> <td>manje često</td> <td>oralna parestezija</td> </tr> <tr> <td>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</td> <td>manje često</td> <td>urtikarija</td> </tr> </tbody> </table>	Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave	Poremećaji živčanog sustava	manje često	glavobolja	manje često	vertoglavica	manje često	hipoestezija	manje često	omaglica	Poremećaji uha i labirinta	manje često	oticanje ušiju	Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	manje često	iritacija grla	Poremećaji probavnog sustava	često	mučnina	manje često	dijareja	manje često	nelagoda u abdomenu	manje često	oralna parestezija	Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	urtikarija
	Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave																												
	Poremećaji živčanog sustava	manje često	glavobolja																												
		manje često	vertoglavica																												
		manje često	hipoestezija																												
		manje često	omaglica																												
	Poremećaji uha i labirinta	manje često	oticanje ušiju																												
	Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	manje često	iritacija grla																												
	Poremećaji probavnog sustava	često	mučnina																												
manje često		dijareja																													
manje često		nelagoda u abdomenu																													
manje često		oralna parestezija																													
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	urtikarija																													

Cinryze inhibitor C1(ljudski)	Cinryze 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Aktivna tvar	inhibitor C1(ljudski) proizveden iz plazme ljudskih darivatelja
ATK oznaka	B06AC01 (Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji se primjenjuju kod hereditarnog angioedema, inhibitor C1, dobiven iz plazme)
Odobrena indikacija	<p>Liječenje i prevencija napadaja angioedema prije zahvata u odraslih, adolescenata i djece (u dobi od 2 godina i starije) s hereditarnim angioedemom (HAE).</p> <p>Rutinska prevencija napadaja angioedema u odraslih, adolescenata i djece (u dobi od 6 godina i starije) s teškim i ponavljajućim napadajima hereditarnog angioedema (HAE) koji ne podnose preventivno peroralno liječenje ili im ono ne pruža dovoljnu zaštitu ili u pacijenata koje se ne može primjereno zbrinuti ponavljanjem akutnog liječenja.</p>
Doziranje	<p>Terapiju lijekom Cinryze treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju pacijenata s hereditarnim angioedemom (HAE).</p> <p>Doziranje</p> <p><i>Odrasli</i></p> <p><i>Liječenje napadaja angioedema</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1000 IU lijeka Cinryze kod prvog znaka početka napadaja angioedema. • Druga doza od 1000 IU može se primijeniti ako bolesnik nije prikladno odgovorio nakon 60 minuta. • Za bolesnike koji imaju laringealne napadaje ili ako se kasnije započelo s

	<p>liječenjem, druga se doza može dati i prije nego što je proteklo 60 minuta.</p> <p><i>Rutinska prevencija napadaja angioedema</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Preporučena početna doza za rutinsku prevenciju napadaja angioedema je 1000 IU lijeka Cinryze svaka 3 ili 4 dana; vremenski razmak između doza možda će trebati prilagoditi ovisno o odgovoru pojedinog pacijenta. Trajnu potrebu za redovitom profilaksom lijekom Cinryze treba redovito provjeravati. <p><i>Prevencija napadaja angioedema prije zahvata</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 1000 IU lijeka Cinryze unutar 24 sata prije medicinskog, zubarskog ili kirurškog zahvata.
Način primjene	<p>Samo za intravensku primjenu.</p> <p>Rekonstituirani lijek treba primijeniti intravenskom injekcijom brzinom od 1 ml po minuti.</p>
Kontraindikacije	<p>Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari (natrijev klorid, saharoza, natrijev citrate, L-valin, L-alanin, L-treonin)</p>
Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	<p><u>Sljedivost</u></p> <p>Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.</p> <p><i>Trombotički događaji</i></p> <p>Trombotički događaji zabilježeni su u novorođenčadi i dojenčadi podvrgnute postupcima ugradnje srčane prenosnice dok su primala visoke doze drugog inhibitora C1 izvan odobrene indikacije (do 500 jedinica/kg) zbog sprječavanja sindroma povećane propusnosti kapilara. Na temelju ispitivanja u životinja postoji mogući trombogeni prag pri dozama većima od 200 jedinica/kg. Bolesnike s poznatim čimbenicima rizika za trombotičke događaje (uključujući trajne katetere) treba pažljivo pratiti.</p> <p><u>Infektivni uzročnici</u></p> <p>Standardne mjere za sprječavanje infekcija koje nastaju zbog primjene lijekova proizvedenih iz ljudske krvi ili plazme uključuju odabir darivatelja, probir krvi pojedinog darivatelja i prikupljene plazme na određene biljege infekcije i uključenje koraka za učinkovitu inaktivaciju/uklanjanje virusa tijekom proizvodnje. Usprkos tome, kad se primjenjuju lijekovi pripremljeni iz ljudske krvi ili plazme, mogućnost prenošenja infektivnih uzročnika ne može se potpuno isključiti. To se također odnosi i na nepoznate ili novonastale viruse i druge patogene.</p> <p>Mjere koje se poduzimaju smatraju se učinkovitima za viruse s ovojnicom kao što su HIV, HBV i HCV te za viruse bez ovojnice HAV i parvovirus B19.</p> <p>Odgovarajuće cijepljenje (hepatitis A i B) potrebno je razmotriti u pacijenta koji redovito/ponovno primaju lijek s inhibitorom C1 iz ljudske plazme.</p> <p><u>Preosjetljivost</u></p> <p>Kao i sa svakim drugim biološkim lijekom mogu se razviti reakcije preosjetljivosti. Reakcije preosjetljivosti mogu imati simptome slične napadajima angioedema. Bolesnike treba obavijestiti o ranim znakovima reakcija preosjetljivosti koje uključuju koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsištu, piskanje u plućima, hipotenziju i anafilaksiju. Ako se ovi simptomi pojave nakon primjene, bolesnici moraju upozoriti svog liječnika. U slučaju anafilaktičkih reakcija ili šoka potrebno je primijeniti hitno medicinsko liječenje.</p> <p><u>Liječenje kod kuće i samoprimjena</u></p> <p>Postoje ograničeni podaci o primjeni ovog lijeka kod kuće i o njegovoj samoprimjeni.</p> <p><u>Mogući rizici</u></p> <p>povezani s liječenjem kod kuće odnose se kako na samu primjenu, tako i na zbrinjavanje nuspojava, osobito preosjetljivosti. Odluku da se pojedini bolesnik liječi kod kuće treba donijeti nadležni liječnik, koji treba osigurati odgovarajuću obuku pacijenta i povremeno provjeravati tehniku primjene.</p>

	<p><u>Pedijatrijska populacija</u></p> <p>Trombotički događaji zabilježeni su u novorođenčadi i dojenčadi u kojih se radio postupak ugradnje srčane prenosnice dok su primali visoke doze drugog inhibitora C1 izvan odobrene indikacije (do 500 jedinica/kg) zbog sprječavanja sindroma povećane propusnosti kapilara.</p> <p><u>Natrij</u></p> <p>Ovaj lijek sadrži 11,5 mg natrija po bočici, što odgovara 0,5 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.</p>																																								
Nuspojave	<p>Učestalost nuspojava navedenih u tablici 1 definirana je na temelju sljedećeg dogovora: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Klasifikacija organskih sustava</th> <th>Učestalost</th> <th>Nuspojave</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Poremećaji imunološkog sustava</td> <td>često</td> <td>preosjetljivost</td> </tr> <tr> <td>Poremećaji metabolizma i prehrane</td> <td>manje često</td> <td>hiperglikemija</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Poremećaji živčanog sustava</td> <td>vrlo često</td> <td>glavobolja</td> </tr> <tr> <td>često</td> <td>omaglica</td> </tr> <tr> <td>Krvožilni poremećaji</td> <td>manje često</td> <td>venska tromboza, flebitis, žarenje vena, navale vrućine</td> </tr> <tr> <td>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</td> <td>manje često</td> <td>kašalj</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Poremećaji probavnog sustava</td> <td>vrlo često</td> <td>mučnina</td> </tr> <tr> <td>često</td> <td>povraćanje</td> </tr> <tr> <td>manje često</td> <td>proljev, bol u abdomenu</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Poremećaji kože i potkožnog tkiva</td> <td>često</td> <td>osip, eritem, pruritus</td> </tr> <tr> <td>manje često</td> <td>kontaktni dermatitis</td> </tr> <tr> <td>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</td> <td>manje često</td> <td>oticanje zglobova, artralgija, mialgija</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</td> <td>često</td> <td>osip/eritem na mjestu injekcije, bol na mjestu infuzije, pireksija</td> </tr> <tr> <td>manje često</td> <td>nelagoda u prsištu</td> </tr> </tbody> </table>	Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave	Poremećaji imunološkog sustava	često	preosjetljivost	Poremećaji metabolizma i prehrane	manje često	hiperglikemija	Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja	često	omaglica	Krvožilni poremećaji	manje često	venska tromboza, flebitis, žarenje vena, navale vrućine	Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	manje često	kašalj	Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina	često	povraćanje	manje često	proljev, bol u abdomenu	Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip, eritem, pruritus	manje često	kontaktni dermatitis	Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	oticanje zglobova, artralgija, mialgija	Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	osip/eritem na mjestu injekcije, bol na mjestu infuzije, pireksija	manje često	nelagoda u prsištu
	Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave																																						
	Poremećaji imunološkog sustava	često	preosjetljivost																																						
	Poremećaji metabolizma i prehrane	manje često	hiperglikemija																																						
	Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja																																						
		često	omaglica																																						
	Krvožilni poremećaji	manje često	venska tromboza, flebitis, žarenje vena, navale vrućine																																						
	Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	manje često	kašalj																																						
	Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina																																						
		često	povraćanje																																						
		manje često	proljev, bol u abdomenu																																						
	Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip, eritem, pruritus																																						
		manje često	kontaktni dermatitis																																						
	Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	oticanje zglobova, artralgija, mialgija																																						
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	osip/eritem na mjestu injekcije, bol na mjestu infuzije, pireksija																																							
	manje često	nelagoda u prsištu																																							

Firazyr (ikatibant)	Firazyr 30 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Aktivna tvar	ikatibant
ATK oznaka	B06AC02 Farmakoterapijska skupina: Ostali hematološki pripravci, lijekovi koji se koriste za liječenje nasljednog angioedema.
Odobrena indikacija	Firazyr je indiciran za simptomatsko liječenje akutnih napadaja nasljednog (hereditarnog) angioedema (HAE) kod odraslih osoba, adolescenata i djece od navršene 2. godine, koji imaju nedostatak inhibitora C1-esteraze.
Doziranje	Doziranje <i>Odrasle osobe</i> Preporučena doza u odraslih je jedna supkutana injekcija Firazyra od 30 mg.

	<p>U većini slučajeva za liječenje napadaja dovoljna je jedna injekcija Firazyra. U slučaju nedovoljnog povlačenja simptoma ili povratka simptoma, nakon 6 sati može se dati druga injekcija Firazyra. Ako nakon druge injekcije i dalje postoji nedovoljno povlačenje simptoma ili povratak simptoma, nakon još 6 sati može se dati treća injekcija Firazyra. U razdoblju od 24 sata ne bi trebalo dati više od 3 injekcije Firazyra.</p> <p>U kliničkim ispitivanjima nije dano više od 8 injekcija Firazyra u jednom mjesecu.</p> <p><i>Pedijatrijska populacija</i></p> <p>Preporučena doza lijeka Firazyr na temelju tjelesne težine u djece i adolescenata (u dobi od 2 do 17 godina) navedena je u tablici 1 u nastavku.</p> <p>Tablica 1: Shema doziranja za pedijatrijske bolesnike</p> <table border="1" data-bbox="411 600 1043 869"> <thead> <tr> <th>Tjelesna težina</th> <th>Doza (volumen injekcije)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12 kg do 25 kg</td> <td>10 mg (1,0 ml)</td> </tr> <tr> <td>26 kg do 40 kg</td> <td>15 mg (1,5 ml)</td> </tr> <tr> <td>41 kg do 50 kg</td> <td>20 mg (2,0 ml)</td> </tr> <tr> <td>51 kg do 65 kg</td> <td>25 mg (2,5 ml)</td> </tr> <tr> <td>>65 kg</td> <td>30 mg (3,0 ml)</td> </tr> </tbody> </table> <p>U kliničkom ispitivanju nije primijenjeno više od 1 injekcije lijeka Firazyr po napadajaju angioedema.</p> <p>U djece mlađe od 2 godine ili tjelesne težine manje od 12 kg ne može se preporučiti shema doziranja jer sigurnost i djelotvornost u toj pedijatrijskoj skupini nije još ustanovljena.</p>	Tjelesna težina	Doza (volumen injekcije)	12 kg do 25 kg	10 mg (1,0 ml)	26 kg do 40 kg	15 mg (1,5 ml)	41 kg do 50 kg	20 mg (2,0 ml)	51 kg do 65 kg	25 mg (2,5 ml)	>65 kg	30 mg (3,0 ml)
Tjelesna težina	Doza (volumen injekcije)												
12 kg do 25 kg	10 mg (1,0 ml)												
26 kg do 40 kg	15 mg (1,5 ml)												
41 kg do 50 kg	20 mg (2,0 ml)												
51 kg do 65 kg	25 mg (2,5 ml)												
>65 kg	30 mg (3,0 ml)												
Način primjene	<p>Firazyr je namijenjen supkutanoj primjeni, po mogućnosti u području abdomena. Firazyr otopinu za injekciju je potrebno ubrizgavati polako zbog volumena koji treba primijeniti.</p> <p>Svaka štrcaljka lijeka Firazyr namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.</p> <p>Za upute o uporabi pogledajte uputu o lijeku.</p> <p><i>Samostalna primjena lijeka od strane pacijenata/primjena od strane njegovatelja</i></p> <p>Odluku da bolesnik može samostalno početi primjenjivati lijek Firazyr ili da mu ga počne primjenjivati njegovatelj smije donijeti samo liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju nasljednog angioedema.</p> <p><i>Odrasle osobe</i></p> <p>Firazyr si bolesnik može davati samostalno ili mu ga može davati njegovatelj, ali samo nakon što je podučan pravilnoj tehnici davanja supkutanih injekcija od strane zdravstvenog radnika.</p> <p><i>Djeca i adolescenti u dobi od 2 do 17 godina</i></p> <p>Njegovatelj smije primjenjivati Firazyr samo nakon što ga je zdravstveni radnik podučio supkutanoj tehnici ubrizgavanja.</p>												
Kontraindikacije	<p>Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari (natrijev klorid, acetatna kiselina, ledena (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH), voda za injekcije</p>												
Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	<p><u>Laringealni napadajaji</u></p> <p>Bolesnike s laringealnim napadajajima treba nakon davanja injekcije liječiti u odgovarajućoj zdravstvenoj ustanovi sve dok liječnik ne procijeni da ih je sigurno otpustiti.</p> <p><u>Ishemijska bolest srca</u></p> <p>U ishemijskim uvjetima, propadanje srčane funkcije i smanjenje koronarnog protoka krvi mogli bi se teoretski javiti kao posljedica antagoniziranja bradikininskog receptora tipa 2. Stoga je potreban oprez pri davanju Firazyra bolesnicima s akutnom ishemijskom bolesti srca ili nestabilnom anginom pectoris.</p>												

	<p><u>Moždani udar</u> Iako nema dokaza koji bi poduprli koristan učinak blokade B2 receptora neposredno nakon moždanog udara, postoji teoretska mogućnost da ikatibant može umanjiti pozitivne neuroprotektivne učinke bradikinina u kasnoj fazi. Shodno tomu, potreban je oprez pri davanju ikatibanta bolesnicima u tjednima nakon moždanog udara.</p> <p><u>Samostalna primjena lijeka od strane pacijenata/primjena od strane njegovatelja</u> Za bolesnike koji nikad prije nisu primali Firazyr, prvo liječenje treba provesti u zdravstvenoj ustanovi ili pod nadzorom liječnika.</p> <p>U slučaju nedovoljnog povlačenja simptoma ili povratka simptoma nakon samostalne primjene lijeka od strane pacijenata ili primjene od strane njegovatelja, preporučuje se da bolesnik ili njegovatelj potraži liječnički savjet. U odraslih, sljedeće doze koje će možda biti potrebne za isti napadaj smiju se primijeniti samo unutar zdravstvene ustanove. Nema podataka o primjeni sljedećih doza za isti napadaj u adolescenata ili djece.</p> <p>Bolesnici koji dožive laringealni napadaj trebaju uvijek potražiti liječnički savjet i otići na promatranje u zdravstvenu ustanovu i nakon primjene injekcije kod kuće.</p> <p><u>Sadržaj natrija</u> Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 miligrama) natrija po štrcaljki, tj. zanemarive količine natrija.</p> <p><u>Pedijatrijska populacija</u> Ograničeno je iskustvo s primjenom lijeka Firazyr u liječenju više od jednog napadaja nasljednog angioedema u pedijatrijskoj populaciji.</p>																						
<p>Nuspojave</p>	<p>Učestalost nuspojava navedenih u tablici 1 definirana je na temelju sljedećeg dogovora: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$).</p> <table border="1" data-bbox="411 1126 1385 1435"> <thead> <tr> <th>Klasifikacija organskih sustava</th> <th>Učestalost</th> <th>Nuspojave</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Poremećaji živčanog sustava</td> <td>često</td> <td>omaglica, glavobolja</td> </tr> <tr> <td>Poremećaji probavnog sustava</td> <td>često</td> <td>mučnina</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Poremećaji kože i potkožnog tkiva</td> <td>često</td> <td>osip, eritem, pruritus</td> </tr> <tr> <td><i>nepoznato</i></td> <td><i>koprivnjača</i></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</td> <td>često</td> <td>pireksija</td> </tr> <tr> <td>vrlo često</td> <td>reakcije na mjestu injiciranja*</td> </tr> <tr> <td>Pretrage</td> <td>često</td> <td>povećane transaminaze</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Modrice na mjestu injiciranja, hematoma na mjestu injiciranja, osjećaj žarenja na mjestu injiciranja, eritem na mjestu injiciranja, hipoestezija na mjestu injiciranja, iritacija na mjestu injiciranja, obamrlost na mjestu injiciranja, edem na mjestu injiciranja, bol na mjestu injiciranja, osjećaj pritiska na mjestu injiciranja, pruritus na mjestu injiciranja, oticanje na mjestu injiciranja, urtikarija na mjestu injiciranja i osjećaj topline na mjestu injiciranja.</p>	Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave	Poremećaji živčanog sustava	često	omaglica, glavobolja	Poremećaji probavnog sustava	često	mučnina	Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip, eritem, pruritus	<i>nepoznato</i>	<i>koprivnjača</i>	Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	pireksija	vrlo često	reakcije na mjestu injiciranja*	Pretrage	često	povećane transaminaze
Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave																					
Poremećaji živčanog sustava	često	omaglica, glavobolja																					
Poremećaji probavnog sustava	često	mučnina																					
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip, eritem, pruritus																					
	<i>nepoznato</i>	<i>koprivnjača</i>																					
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	pireksija																					
	vrlo često	reakcije na mjestu injiciranja*																					
Pretrage	često	povećane transaminaze																					

<p>Berinert * C1-esteraza inhibitor-ljudski</p>	<p>Berinert 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju</p>
<p>Aktivna tvar</p>	<p>C1-esteraza inhibitor-ljudski</p>
<p>ATK oznaka</p>	<p>B06AC01 (Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji se primjenjuju kod hereditarnog angioedema, inhibitor C1, dobiven iz plazme)</p>

Odobrena indikacija	Hereditarni angioedema tip I i II Liječenje i prevencija akutnih napadaja angioedema
Doziranje	Odrasli Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju nedostatka inhibitora C1-esteraze. Doziranje 20 IU po kilogramu tjelesne težine (20 IU/kg tjelesne težine). Novorođenčad i djeca Djeca trebaju primati 20 IU po kilogramu tjelesne težine (20 IU/kg tjelesne težine).
Način primjene	Otopina se primjenjuje kao spora i.v. injekcija
Kontraindikacije	Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju pomoćnu tvar (glicin, natrijev klorid, natrijev citrat, voda za injekcije)
Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	<p>U pacijenata s poznatom tendencijom alergijske reakcije, profilaktički se trebaju primijeniti antihistaminici i kortikosteroidi.</p> <p>U slučaju pojave alergijske ili anafilaktičke reakcije, primjena Berinerta se mora odmah prekinuti (npr. prekinuti injekciju/infuziju) i započeti odgovarajuće liječenje. Terapijske mjere ovise o vrsti i težini neželjenog učinka. Treba se pridržavati važećih medicinskih standarda za liječenje šoka.</p> <p>Pacijenti s edemom grkljana zahtijevaju posebno pažljivo praćenje uz dostupno hitno liječenje.</p> <p>Ne preporučuje se nelicencirana primjena ili liječenje sindroma kapilarnog curenja s Berinertom.</p> <p>Berinert sadrži do 486 mg natrija (približno 21 mmol) na 100 ml otopine. Treba uzeti u obzir kod pacijenata na dijeti s kontroliranim natrijem.</p> <p><u>Kućno liječenje i samoprimjena</u></p> <p>Podaci o primjeni ovog lijeka u kućnom liječenju ili samoprimjeni su ograničeni. Potencijalni rizici povezani s kućnim liječenjem odnose se na samu primjenu kao i na rješavanje nuspojava, posebno preosjetljivosti. Odluku o korištenju kućnog liječenja za pojedinog pacijenata trebao bi donijeti liječnik koji ga liječi, koji bi trebao osigurati pružanje odgovarajuće obuke i korištenje provjeravati u intervalima.</p> <p><u>Virusna sigurnost</u></p> <p>Standardne mjere za sprječavanje infekcija nastalih upotrebom lijekova pripremljenih iz ljudske krvi ili plazme uključuju odabir davatelja, probir pojedinačnih donacija i pool-ova plazme na specifične markere infekcije i uključivanje učinkovitih koraka u proizvodnji za inaktivaciju/uklanjanje virusa. Unatoč tome, kada se primjenjuju lijekovi pripremljeni iz ljudske krvi ili plazme, ne može se u potpunosti isključiti mogućnost prijenosa infektivnih uzročnika. To se također odnosi na nepoznate ili nove viruse i druge patogene.</p> <p>Poduzete mjere smatraju se učinkovitima za viruse s ovojnicom kao što su HIV, HBV, HCV i za HAV viruse bez ovojnice i parvovirus B19.</p> <p>Općenito se treba razmotriti odgovarajuće cijepljenje (hepatitis A i B) za pacijente koji redovito/opetovano primaju proizvode dobivene iz humane plazme.</p> <p>Strogo se preporučuje da se svaki put kada se Berinert daje pacijentu, zapišu ime i broj serije proizvoda kako bi se održala veza između pacijenta i serije proizvoda.</p>
Nuspojave	Učestalost nuspojava navedenih u tablici 1 definirana je na temelju sljedećeg dogovora: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Krvožilni poremećaji	rijetko	Razvoj tromboze*
Poremećaji imunološkog sustava	često	Alergijski ili anafilaktički tip reakcije (npr. tahikardija, hiper ili hipotenzija, crvenilo, osip, dispneja, glavobolja, vrtoglavica, mučnina)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	rijetko	Porast temperature, reakcije na mjestu injiciranja
	vrlo rijetko	šok
Pretrage	često	povećane transaminaze

*U pokušajima liječenja visokim dozama Berinerta za profilaksu ili terapiju sindroma kapilarnog curenja (engl. Capillary Leak Syndrome, CLS) prije, za vrijeme ili nakon kardiokirurškog zahvata pod ekstra-tjelesnom cirkulacijom (nelicencirana indikacija i doza), u pojedinačnim slučajevima sa smrtnim ishodom.

*Haegarda je trgovačko ime za Berinert u SAD-u i Kanadi.

ORLADEYO (berotralstat)

EMA-in Odbor za lijekove za humanu upotrebu (engl. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) usvojio je 25. veljače 2021. pozitivno mišljenje za lijek Orladeyo (berotralstat), preporučujući davanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka, namijenjenog prevenciji ponovljenih napadaja nasljednog angioedema (HAE). Podnositelj zahtjeva za ovaj lijek je BioCryst Ireland Limited. Orladeyo će biti dostupan u obliku tvrdih kapsula od 150 mg. Djelatna tvar Orladeya je berotralstat, inhibitor kalikreina u plazmi (ATC kod: B06AC) koji smanjuje oslobađanja bradikinina, snažnog vazodilatatora koji sudjeluje u HAE napadajima.

Kalbitor

Dana 11. studenog 2011. godine, tvrtka Dyax s.a. službeno je obavijestila EMA –in Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) da želi povući svoj zahtjev za odobrenje za stavljanje lijeka Kalbitor u promet.

Danazol je sintetički steroid proizveden od etisterona. Terapiju treba započeti s 200 mg, dva ili tri puta dnevno. Nakon postizanja povoljnog početnog odgovora u smislu prevencije epizoda HEA, kontinuirano liječenje treba individualizirati na temelju kliničkog odgovora pacijenta. Početnu dozu postupno treba smanjiti za 50% ili manje tijekom intervala od jednog do tri mjeseca ili dulje, ovisno o učestalosti napadaja prije liječenja. U slučaju napadaja se dnevna doza može se povećati do 200 mg. Nužno je pomno praćenje odgovora pacijenta.

Pod mjerama upozorenja za lijek navode se trombembolija, trombotički i tromboflebitički događaji, uključujući trombozu sagitalnog sinusa i životno ugrožavajući ili fatalni moždani udar.

Iskustvo s dugotrajnom terapijom danazolom je ograničeno. Kod takve primjene primjećeni su peliozni hepatitis i benigni hepatički adenom koji mogu dovesti do intraabdominalnog krvarenja. Ako je lijek započet u vrijeme pogoršanja nasljednog angioneurotskog edema zbog traume, stresa ili drugog uzroka, treba razmotriti povremene pokušaje smanjenja ili ukidanja terapije.

Danazol je povezan s nekoliko slučajeva dobroćudne intrakranijalne hipertenzije, poznate kao *pseudotumor cerebri*. Rani znakovi i simptomi benigne intrakranijalne hipertenzije uključuju edem papile, glavobolju, mučninu i povraćanje te poremećaje vida. Pacijentima treba savjetovati da odmah prekinu s primjenom danazola.

Tijekom terapije danazolom zabilježene su privremene promjene lipoproteina - smanjenje lipoproteina visoke gustoće i moguće povećanje lipoproteina male gustoće. Promjene mogu imati potencijalni utjecaj na rizik od ateroskleroze i bolesti koronarnih arterija.

Pacijente treba pažljivo nadzirati zbog pojave znakova androgenih učinaka. Premda virilizacija može biti problem kod žena, ona se izbjegava pridržavanjem najnižih mogućih doza. Kontraindikacije za primjenu androgena uključuju rak prostate, trudnoću, djetinstvo i dojenje.

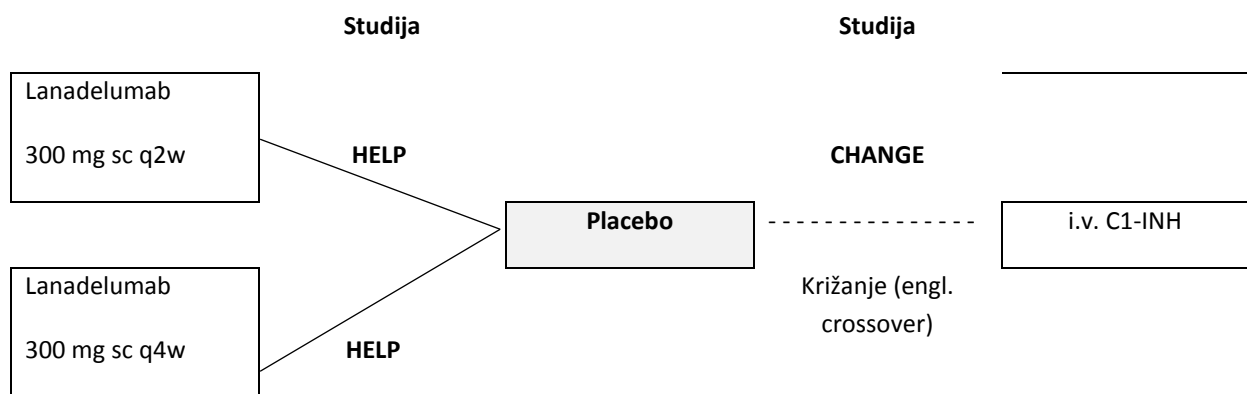
Antifibrinolitik - epsilon-aminokaproična kiselina ili traneksamična kiselina. Opcija su liječenja kod trudnica.

4. Klinička učinkovitost, sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života

4.1. Sustavni pregledi s/bez meta-analize

Izravne studije usporedbe (head-to-head studies) nisu napravljene.

Mendivil (2021) i suradnici su proveli indirektnu studiju usporedbe učinkovitosti (engl. indirect treatment comparison, ITC) lanadelumaba i intravenskog C1-INH. Koristili su se podacima HELP studije (lanadelumab 300 mg sc. svaka 2 ili 4 tjedna) i CHANGE studije (intravenski C1-INH). Praćeni su ishodi: omjer stope napadaja (engl. attack rate ratio, ARR) i vrijeme do napadaja nakon nultog dana (engl. time to attack 0, TTA0) i nakon 70-tog dana (TTA70). Korištene su dvije ITC metodologije: Bayesov pristup koji koristi rezultate studije za ažuriranje neinformativnih apriornih distribucija u posteriorne distribucije o relativnim učincima liječenja i frekvencionistički pristup koji koristi podatke na razini pacijenta iz HELP i CHANGE studija za generiranje Poissonove regresije (za ARR) i Coxovog modela (za TTA0 i TT70).



Slika 1. Mreža dokaza za indirektnu usporedbu liječenja sc. lanadelumabom (HELP studija) i i.v. C1-INH (CHANGE studija).

Slika je preuzeta iz: Mendivil J et al. (2021). Indirect Comparison of Lanadelumab and Intravenous C1-INH Using Data from the HELP and CHANGE Studies: Bayesian and Frequentist Analyses. *Drugs in R and D*, 21(1), 113–121. <https://doi.org/10.1007/s40268-021-00337-4>.

Tablica 1. Deskriptivna statistika za stopu HEA napadaja i TTA ishoda u skupinama liječenja u HELP i CHANGE studijama

	HELP			CHANGE	
	Placebo (n=41)	Lanadelumab q2w n=27)	Lanadelumab q4w (n=29)	Placebo (n=22)	i.v. C-INH (n=22)
Prosječna stopa napadaja HEA kroz 28 dana tijekom liječenja (SD)	2,45 (2,08)	0,31 (0,50)	0,60(0,80)	4,24(1,55)	2,09(1,85)
Prosječan TTA 0 (SD), dani	21,41 (34,45)	97,04 (80,3)	74,90 (77,96)	4,77 (7,85)	20,68 (28,16)
Prosječan TTA 70 (SD), dani	21,43 (28,68)	92,42 (40,04)	62,62 (46,18)	3,48 (3,41)	7,10 (4,30)

Rezultati proizašli iz Bayesove i frekvencionističke analize ukazuju da je lanadelumab smanjio stopu napadaja HAE-a za 46-73% u usporedbi s intravenskim C1-INH. Rizik od prvog napadaja nakon nultog dana bio je usporediv između obje doze lanadelumaba i intravenskog C1-INH; rizik od prvog napadaja nakon 70. dana bio je smanjen s lanadelumabom u dozi od 300 mg svaka 2 tjedna za 81–83% u usporedbi s C1-INH.

Saharia, Soni i Chatterjee (2019) su proveli istraživanje u svrhu izrade mrežne metaanalize (engl. network meta-analysis, NMA) i procjene usporedne učinkovitost profilaktičkih liječenja HAE tipa-1 i tipa-2. U siječnju 2019. godine proveden je ciljani pregled literature na i.v. pdC1INH, sc. pdC1INH-SC i lanadelumab korištenjem Ovid platforme za publikacije na engleskom jeziku u bazama podataka MEDLINE, Embase i Cochrane Library. NMA je proveden pomoću WinBUGS v1.4.

Pregledom literature su identificirana tri ključna, placebom kontrolirana, randomizirana kontrolirana ispitivanja (engl. randomized controlled trial, RCT) iz kojih je združeno 237 pacijenata za NMA. Zbog varijabilnosti u dizajnu studije, definicijama ishoda i populaciji između RCT-a, pet doza sc. pdC1INH- i lanadelumab je bilo procijenjeno u osnovnom slučaju NMA, dok su dvije doze i.v. pdC1INH razmotrene u analizi osjetljivosti.

Rezultati modela fiksnog učinka osnovnog slučaja su pokazali značajno snižavanje (srednjih normaliziranih) mjesečnih napadaja uz sc. pdC1INH 60IU (apsolutna razlika [AD]: 3,512; 95% intervali kredibiliteta [CrI]: 2,762-4,262), zatim sc. pdC1INH 40IU (engl. absolute difference, AD: 2,435; 95% CrI: 1,536-3,360), te lanadelumab 150 mg q4w (AD: 1,489; 95% CrI: 1,075-1,903), lanadelumab 300 mg q4w (AD: 1,439; 95% CrI: 1,035-1,842) i lanadelumab 300 mg q2w (AD: 1,709; 95% CrI: 1,320-2,091) u usporedbi s placebo.

Prosječna mjesečna upotreba lijekova za spašavanje također je bila značajno niža za sc. pdC1INH 60IU (AD: 3.572; 95% CrI: 2.646-4.507), sc. pdC1INH 40IU (AD: 4.732; 95% CrI: 1.046-8.531), lanadelumab 150 mg q4w (AD: 1.328; 95% CrI: 0.9501-1.705), lanadelumab 300 mg q4w (AD: 1.217; 95% CrI: 0.841-1.594) i lanadelumab 300 mg q2w (AD: 1.428; 95% CrI: 1.067-1.786) u usporedbi s placebo.

Iako ova NMA predstavlja prve usporedne rezultate učinkovitosti za profilaktička liječenja HAE, velika heterogenost dokaza zahtjeva robustniji dizajn RCT-a u istraživanju dugoročnih liječenja HAE.

4.2. Randomizirana kontrolirana ispitivanja (engl. RCT)

Kliničke studije u tijeku koje više ne regrutiraju sudionike

Vidjeti Tablicu 2.

4.3. Ostala ispitivanja

Vidjeti Tablicu 2.

Tablica 2. Podaci iz baze **ClinicalTrials.gov.**, 20/04/2021

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02093923?term=lanadelumab&cond=Hereditary+Angioedema&draw=2&rank=4>

	Naziv/broj u CLIN TRIALS. GOV	Status	Rezultati	Dizajn studije/Faza	Broj sudionika
1	Double-Blind, Multiple Ascending Dose Study to Assess Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of DX-2930 in Hereditary Angioedema (HAE) Subjects NCT02093923	Završena	✓	Intervencijska, randomizirana, četverostruko zaslijepljena - ispitanik, pružatelj skrbi, istraživač, procjenitelj ishoda Faza 1	38
2	HELP Study Extension™: An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of DX-2930 for Prevention Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE) NCT02741596 EudraCT Number: 2015-005255-27	Završena	✓	Intervencijska, otvorena, nerandomizirana, Faza 3	212

3	HELP Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate DX-2930 For Long-Term Prophylaxis Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE) NCT02586805 EudraCT Number: 2015-003943-20	Završena	✓	Intervencijska, randomizirana, četverostruko zaslijepljena - ispitanik, pružatelj skrbi, istraživač, procjenitelj ishoda Faza 3	125
4	A Phase 1, Double-Blind, Single Ascending Dose Study to Assess Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of DX-2930 (Recombinant Fully Human Antibody Inhibitor of Plasma Kallikrein) in Healthy Subjects	Završena	✓	Intervencijska, randomizirana, trostruko zaslijepljena - ispitanik, istraživač, procjenitelj ishoda Faza 1	32

EU Clinical Trials Register

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=lanadelumab+hereditary+angioedema>

5	An Open-Label, Pilot Study to assess the effect of Lanadelumab on the clinical signs and symptoms of Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor EudraCT Number: 2018-004136-30	U tijeku	✓	Otvorena Faza 2	5
---	---	-----------------	---	--------------------	---

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019

Klinički dokazi

Rezultati dobiveni na cjelokupnoj populaciji studije HELP-03 i u podskupini s 8 ili više napadaja su relevantni za donošenje odluka, iako su zadnje navedeni manje robustni.

Klinički dokazi za lanadelumab proizašli su iz HELP-03, randomiziranog kontroliranog ispitivanja faze III. U studiji su uspoređene 3 sheme doziranja lanadelumaba s placeboom kod 125 osoba u dobi od 12 godina ili starijih s nasljednim angioedemom tipa I ili II koje su imale najmanje 1 napadaj u zadnja 4 tjedna. Povjerenstvo je shvatilo da je učestalost napadaja u kriterijima za uključivanje u ispitivanje bila niža od one predložene od strane tvrtke, koja navodi najmanje 2 ili više napadaja tjedno. Odbor je smatrao da je populacija u HELP-03 studiji imala prosječno manju učestalost napadaja u odnosu na populaciju koja u NHS-u trenutno ispunjava uvjete za liječenje s C1-INH.

Tvrtka je izvijestila o analizi scenarija koristeći podskupinu cjelokupne populacije HELP-03 studije s osnovnim rizikom od 8 ili više napadaja tijekom 4 tjedna, što je ista učestalost napadaja (2 tjedno)

kao u kriterijima u NHS-ovoj politici odobravanja. Grupa za pregled dokaza (engl. evidence review group, ERG) je objasnila da se ova analiza temeljila na vrlo malo pacijenata (točni su podaci povjerljivi i ne mogu se iznositi), pa možda neće biti robustna. Kao odgovor na fazu procjene, tzv. tehnički angažman (engl. technical engagement stage), tvrtka je podnijela analize podskupine iz HELP-03. One nisu pokazale razliku u vremenu do prvog napadaja nakon postizanja stanja „bez napadaja“ s lanadelumabom (tj. od 70. dana nadalje) kod ljudi s manje od početna 3 napadaja mjesečno u usporedbi s ljudima koji imaju 3 ili više napadaja mjesečno).

ERG je primijetio da ti dokazi nisu bili u skladu s kriterijima koje je postavio NHS jer je umjesto 8 napadaja korišten prag od 3 napadaja mjesečno. Klinički stručnjaci su pojasnili kako su očekivali da će stope odgovora s lanadelumabom biti jednake, bez obzira na početni broj napadaja. Odbor je zaključio da su rezultati ispitivanja bili uopćeni za populaciju koja bi dobivala lanadelumab u sustavu NHS-a. Također je zaključio da su rezultati za cjelokupnu populaciju studije HELP-03 i za podskupinu s početnih 8 ili više napadaja u posljednja 4 tjedna relevantni, ali da su potonji bili manje robustni jer su se temeljili na vrlo malo pacijenata.

Nema dugoročnih dokaza o primjeni lanadelumaba s nižom učestalosti doziranja

U studiji HELP-03 su korištene 2 različite sheme doziranja za licenciranu dozu lanadelumaba (300 mg): svaka 2 tjedna (visoka učestalost) i svaka 4 tjedna (niska učestalost). Odbor je napomenuo da se u Sažetku opisa svojstava lijeka za lanadelumab navodi da bi se shema doziranja s niskom učestalošću mogla koristiti kod "pacijenata koji su stabilno bez napadaja, posebno u pacijenata s malom tjelesnom težinom". U HELP-03 studiji nije bilo dopušteno prebacivanje između shema doziranja, a liječenje se je nastavljalo istom dozom 26 tjedana.

Povjerenstvo je bilo svjesno da se u studiji HELP-04 (otvorena, produžetak studije HELP-03) prikupljaju dugoročni dokazi. Studija je uključivala osobe koje su nastavile ispitivanje iz studije HELP-03 i druge osobe koje su zadovoljile kriterije za uključivanje ali nisu sudjelovale u studiji HELP-03. Povjerenstvo je spoznalo da je u studiji HELP-04 bila korištena samo shema visoke učestalosti doziranja i da se podaci iz studije HELP-04 nisu koristili u modelu. Na sastanku odbora za procjenu je tvrtki pružen savjet - 3 studije u tijeku (1 u SAD-u, 1 u Europi i 1 u Francuskoj) su bile prikupljale stvarne podatke o upotrebi lanadelumaba, uključujući obje licencirane sheme doziranja, ali najraniji podaci će postati dostupni sredinom 2020. Odbor je zaključio da postoji nesigurnost vezana uz dugotrajnu primjenu lanadelumaba kod niske učestalosti doziranja, jer studija HELP-04 nije sadržavala tu dozu.

Za procjenu učinka liječenja lanadelumabom i C1-INH treba koristiti neizravnu usporedbu liječenja

U studiji HELP-03 je uspoređivan lanadelumab s placebo. Nisu utvrđeni dokazi koji bi izravno uspoređivali lanadelumab s C1-INH. Stoga je tvrtka napravila neizravnu usporedbu liječenja koristeći studiju HELP-03 i ukriženu (engl. crossover) studiju CHANGE na 22 pacijenta. U obje je studije lanadelumab uspoređivan s placebo. Tvrtka se koristila Bayesovom neizravnom usporedbom s modelom fiksnih učinaka, navodeći da model slučajnih efekata nije robustan kod male veličine uzorka. Odbor je shvatio da u neizravnoj usporedbi tvrtke nije uzeta u obzir nesigurnost zbog korištenja modela s fiksnim učincima. ERG je objasnio da nije uspio validirati inpute tvrtke (tj. procjene učinka liječenja i pridružene standardne pogreške) za neizravnu usporedbu liječenja, ali se uglavnom složio s pristupom tvrtke.

Odbor je ustanovio da je tvrtka revidirala osnovni slučaj koristeći podatke iz studije HELP-03 o stopi napadaja u skupini lanadelumaba i rezultate neizravne usporedbe o stopi napadaja u skupini C1-INH.

ERG je objasnio kako je u pristupu tvrtke predviđeno veće smanjenje napadaja u skupini lanadelumaba u usporedbi s C1-INH u odnosu na ono koje je predviđeno u neizravnoj usporedbi (točni su podaci povjerljivi). Povjerenstvo je razmotrilo oba pristupa i zaključilo da je upotreba neizravne usporedbe liječenja o stopama napadaja za lanadelumab i za C1-INH dosljedniji i robustniji pristup. Odbor je zaključio da se neizravna usporedba liječenja treba koristiti za procjenu učinka liječenja i za lanadelumab i za C1-INH.

Lanadelumab je klinički učinkovit u usporedbi s C1-INH

Rezultati studije HELP-03 su pokazali da su i visoka i niska učestalost doziranja lanadelumaba statistički značajno smanjile srednje mjesečne stope napadaja u usporedbi s placebom, za 87%, odnosno 73% ($p < 0,001$). Indirektna usporedba liječenja napravljena od strane tvrtke pokazala je vrlo slične rezultate za lanadelumab u usporedbi s placebom. Također je pokazala da su obje učestalosti doziranja lanadelumaba imale nižu srednju stopu napadaja u odnosu na C1-INH (točni podaci su povjerljivi). Odbor je zaključio da je lanadelumab klinički učinkovit u usporedbi s C1-INH.

Naknadno liječenje

Podaci o prekidu liječenja lanadelumabom iz studije HELP-03 su prihvatljivi za donošenje odluka

U revidiranom osnovnom slučaju, tvrtka je pretpostavila da će 91% ljudi koji se liječe lanadelumabom nastaviti liječenje njime cijeloga života. Pretpostavka se je temeljila na 91% pacijenata koji su završili liječenje u studiji HELP-03. Odbor je podsjetio da je razdoblje liječenja u studiji HELP-03 bilo 26 tjedana i izrazio zabrinutost da će više ljudi prekinuti liječenje lanadelumabom tijekom duljeg razdoblja praćenja. Nakon faze tzv. tehničkog angažmana, tvrtka je predala nove privremene podatke iz studije u tijeku, HELP-04, koji su pokazali da je samo 6% pacijenata prekinulo liječenje lanadelumabom tijekom 15 mjeseci. Odbor je zaključio da je bilo razumno koristiti stope prekida terapije lanadelumabom iz studije HELP-03 jer su rezultati bili slični dugoročnim podacima iz studije HELP-04.

Vjerojatno je za pretpostaviti da će ljudi koji prekinu liječenje lanadelumabom započeti liječenje s C1-INH, a oni koji se liječe s C1-INH, će ga nastaviti koristiti cijeli život

U revidiranom osnovnom slučaju tvrtke je pretpostavljeno da ako je liječenje bilo prekinuto u skupini na lanadelumabu, ljudi će nastaviti liječenje s C1-INH. Tvrtka je također pretpostavila da će ljudi iz skupine C1-INH nastaviti liječenje tijekom cijelog života. Klinički stručnjaci su potvrdili da u kliničkoj praksi ne postoje druge mogućnosti liječenja nakon C1-INH. Stoga ljudi koji su na dugoročnom preventivnom liječenju s C1-INH vjerojatno neće prekinuti u potpunosti s liječenjem. Klinički stručnjaci su također savjetovali da će, ukoliko se prekine liječenje lanadelumabom, vjerojatno biti započeto liječenje s C1-INH jer je to bilo jedino dostupno liječenje. Odbor je zaključio da je klinički vjerodostojno pretpostaviti da će ljudi koji prekinu liječenje lanadelumabom započeti liječenje s C1-INH, a oni koji koriste C1-INH, koristit će ga u terapiji cijeli život.

Učinak nastavka liječenja lanadelumabom

Učinak nastavka liječenja lanadelumabom je klinički vjerojatan za većinu ljudi, ali takva pretpostavka za sve ljude je optimistična

U revidiranom osnovnom slučaju tvrtke je pretpostavljeno da će učinkovitost lanadelumaba biti održana kroz vrijeme kod svih ljudi koji se i dalje njime liječe. Klinički stručnjaci su savjetovali da je, slično drugim biološkim terapijama, klinički vjerojatno pretpostaviti da će se kod malog dijela (5% do

10%) ljudi odgovor na lanadelumab s vremenom izgubiti. Odbor je uvidio da model tvrtke to nije uzeo u obzir i zaključio da je **kontinuirani učinak liječenja lanadelumabom klinički vjerojatan za većinu ljudi, ali se kod malog dijela odgovor može izgubiti**. Nadalje, procjene troškovne učinkovitosti lanadelumaba bi bile optimistične zbog toga što model nije uključivao ovaj nedostatak odgovora.

CADTH COMMON DRUG REVIEW Clinical Review Report (2020)

Izveštaj o kliničkoj procjeni

Klinički dokazi

CADTH-ov sustavni pregled je obuhvatio studiju HELP-03, ekstenziju te studije HELP-04, i neizravna usporedbu liječenja koju je podnio sponzor. Pregled CADTH-a bio je usredotočen samo na sheme doziranja lanadelumaba odobrene od Health Canada (tj. 300 mg svaka dva tjedna i 300 mg svaka četiri tjedna).

Opis ključne studije i randomiziranih kliničkih ispitivanja

Studija HELP-03 bila je randomizirana kontrolirana studija, multicentrična, faze III, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana (N = 126). Provedena je u četiri faze:

- Faza ispiranja (engl. wash out) dugoročnom profilaktičkom terapijom (engl. long term prophylactic therapy, LTP) tijekom koje su odrasli pacijenti koji su koristili LTP morali proći razdoblje ispiranja od najmanje dva tjedna prije početka razdoblja uvođenja. Ispiranje LTP-om nije bilo dopušteno u adolescentnih pacijenata (tj. u dobi između 12 i 18 godina).
- Faza uvođenja (engl. run-in) od četiri do osam tjedana kako bi se odredila pacijentova osnovna stopa HAE napadaja i odabrali pacijenti koji bi bili podobni za randomizaciju (tj. samo oni s početnom stopom HAE napadaja od najmanje jednog HAE napadaja u četiri tjedna, potvrđenog od strane istraživača).
- Dvostruko slijepa faza liječenja od 26 tjedana tijekom koje su pacijenti koji su ispunjavali uvjete bili randomizirani (3: 2: 2: 2) u skupine koje su dobivale subkutane injekcije placeba (n = 41), lanadelumaba 150 mg svaka četiri tjedna (n = 27), lanadelumaba 300 mg svaka četiri tjedna (n = 29), ili lanadelumaba 300 mg svaka dva tjedna (n = 27). Randomizacija je bila stratificirana prema početnoj stopi HAE napadaja koja je zabilježena tijekom razdoblja uvođenja (tj. jedan do manje od dva napadaja u četiri tjedna, dva do manje od tri napadaja u četiri tjedna i tri ili više napadaja u četiri tjedna) .
- Faza praćenja (engl. follow-up) tijekom koje su pacijenti koji su završili dvostruko slijepu fazu liječenja dobili mogućnost uključivanja u otvorenu studiju produženja tj. HELP-04; oni koji nisu sudjelovali u HELP-04 prošli su osmotjedno razdoblje praćenja u svrhu evaluacije sigurnosti i dodatnih procjena. Pacijenti su bili dobili uputu da izvijeste o mjestu svakog napadaja HAE koji su doživjeli do 30 dana nakon posljednjeg kontrolnog posjeta u tijeku praćenja (tj. 238. dana) .

Primarni cilj studije HELP-03 bio je broj napadaja HAE-a potvrđen od strane istraživača od dana 0 do dana 182. Unaprijed specificirani sekundarni ciljevi ispitivanja uključivali su broj napadaja HAE-a potvrđen od strane istraživača koji su zahtijevali akutno liječenje, broj umjerenih ili teških HAE napadaja potvrđenih od strane istraživača i broj HAE napadaja potvrđenih od strane istraživača od 14. do 182. dana. Istraživački ciljevi od interesa za ovaj CADTH-ov pregled uključivali su broj HAE napadaja visokog morbiditeta; broj HAE napadaja koji rezultiraju posjetom hitnoj službi i/ili hospitalizacijom; broj laringealnih napadaja potvrđenih od strane istraživača; vrijeme do prvog napadaja HAE potvrđenog od strane istraživača; i postotak dana i mjeseci bez HAE napadaja. Ishodi koje su izvijestili pacijenti uključeni su u upitnike o kvaliteti života: Angioedema Quality of Life questionnaire (AE-QoL) and the EuroQol 5-Dimensions 5-Levels questionnaire (EQ-5D- 5L).

Rezultati učinkovitosti

Ključni rezultati učinkovitosti studije HELP-03 sažeti su u Tablici 1. Za primarni cilj, doziranje lanadelumaba od 300 mg svaka četiri tjedna i svaka dva tjedna, bilo je povezano sa statistički značajnim i klinički važnim smanjenjem stope HAE napadaja od dana 0 do dana 182. U usporedbi s placebo, postotak smanjenja srednje stope po metodi najmanjih kvadrata (engl. least squares, LS) s dozom od 300 mg lanadelumaba iznosio je 73,3% (95% interval pouzdanosti, CI -82,379 do -59,456; $P < 0,001$) u skupini doziranja od svaka četiri tjedna i 86,9% (95% CI -92,828 do -76,150; $P < 0,001$) u skupini od svaka dva tjedna. Liječenje lanadelumabom također je bilo povezano sa smanjenjem stope HAE napadaja kada su podaci analizirani pomoću alternativnih vremenskih okvira (tj. dan 7 do 182, dan 14 do 182 i dan 70 do 182). U usporedbi s placebo, liječenje s 300 mg lanadelumaba bilo je povezano sa smanjenjem sljedećih ciljeva: stopa umjerenih i teških HAE napadaja; stopa HAE napadaja s visokim morbiditetom (tj. napadaji koji su bili ozbiljni, rezultiraju hospitalizacijom, hemodinamski su značajni ili zahvaćaju grkljan); i stopa HAE napadaja koji su zahtijevali akutno liječenje. Sponzor je proveo analize odgovora temeljenih na smanjenju HAE napadaja za najmanje 50%, 60%, 70%, 80% i 90%, s tim da je lanadelumab u dozi od 300 mg favoriziran u odnosu na placebo za sve analize. Bilo je malo napadaja koji su zahvatili grkljan ili napadaja koji su rezultirali posjetom hitnom odjelu ili prijemom u bolnicu.

Medijan vremena do prvog napadaja HAE bilo je xxxxxx u placebo grupi, xxxxxx u skupini koja je primala lanadelumab u dozi od 300 mg svaka četiri tjedna, i xxxxxx u skupini koja je primala lanadelumab u dozi od 300 mg svaka dva tjedna.

Razlike u ukupnom rezultatu upitnika Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL), između skupina koje su primale lanadelumab i placebo bile su xxxxx i xxxxx za dozu od 300 mg svaka četiri tjedna, odnosno, svaka dva tjedna. Minimalnu klinički važnu razliku u ukupnom rezultatu AE-QoL od šest bodova postiglo je 37% pacijenata u placebo skupini, 63% pacijenata u skupini koja je primala lanadelumab od 300 mg svaka četiri tjedna (omjer šansi prema placebo 2,91; $P = 0,04$) i 81% pacijenatapacijenata u skupini koja je primala lanadelumab od 300 mg svaka dva tjedna (omjer vjerojatnosti prema placebo 7,20; $P = 0,01$). Nisu primijećene razlike između skupina koje su primale lanadelumab od 300 mg i placebo skupine glede promjena u odnosu na početnu vrijednost u EuroQol 5 Dimension 5 Level (EQ-5D-5L) upitniku (mobilnost, briga o samome sebi, uobičajene aktivnosti, bol/nelagoda, anksioznost/depresija).

Tablica 3: Sažetak rezultata učinkovitosti studije HELP-03 (Intention-to-Treat Population)

Ishodi učinkovitosti ^a	Placebo (N = 41)	LANA 300 mg q.4.w. (N = 29)	LANA 300 mg q.2.w. (N = 27)
Stopa napadaja u fazi uvoda tijekom 4 tjedna; srednja(SD)	4.022 (3.265)	3.711 (2.507)	3.519 (2.327)
Srednja stopa prema metodi najmanjih kvadrata (LS mean rate) tijekom 4 tjedna (SE) ^b	1.967 (xxxxx)	0.526 (xxxxx)	0.257 (xxxxx)
Omjer stopa (versus placebo) (95% CI)		0.267 (0.176 to 0.405)	0.131 (0.072 to 0.238)
P vrijednost (prilagođena) ^c		< 0.001	< 0.001
% promjene u srednjoj stopi (versus placebo) (95% CI)		-73.271 (-82.379 to - 59.456)	-86.921 (-92.828 to - 76.150)
HAE napadaji koji zahtijevaju akutno liječenje (sekundarni ishod)			
Stopa napadaja u fazi uvoda tijekom 4 tjedna; srednja(SD)	3.596 (3.485)	3.460 (2.740)	3.110 (2.589)
Srednja stopa prema metodi najmanjih kvadrata (LS mean rate) tijekom 4 tjedna (SE) ^b	1.637 (xxxxx)	0.423 (xxxxx)	0.208 (xxxxx)
Omjer stopa (versus placebo) (95% CI)		0.258 (0.163 to 0.410)	0.127 (0.065 to 0.248)
P vrijednost (prilagođena) ^c		< 0.001	< 0.001
% promjene u srednjoj stopi (versus placebo) (95% CI)		-74.169 (-83.733 to - 58.983)	-87.299 (-93.494 to - 75.204)
Umjereni i ozbiljni HAE napadaji (sekundarni ishodi)			
Stopa napadaja u fazi uvoda tijekom 4 tjedna; srednja(SD)	2.341 (2.147)	2.576 (2.396)	2.169 (2.228) 0.202
Srednja stopa prema metodi najmanjih kvadrata (LS mean rate) tijekom 4 tjedna (SE) ^b	1.216 (xxxxx)	0.325 (xxxxx)	0.202 (xxxxx)
Omjer stopa (versus placebo) (95% CI)		0.267 (0.157 to 0.455)	0.166 (0.084 to 0.329)
P vrijednost (prilagođena) ^c		< 0.001	< 0.001
% promjene u srednjoj stopi (versus placebo) (95% CI)		-73.285 (-84.316 to - 54.496)	-83.394 (-91.618 to - 67.099)
Napadaji visokog morbiditeta (Istraživački ishod)			
xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx

Stopa napadaja u fazi uvoda tijekom 4 tjedna (SE)a	0.219 (xxxxx)	0.030 (xxxxx)	0.034 (xxxx)
xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx		xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
P vrijednost (neprilagođena) ^c		0.007	0.011
% promjene u srednjoj stopi (versus placebo) (95% CI		-86.3xxxx	-84.7xxxx
HAE napadaji koji rezultiraju posjetom hitnom odjelu ili prijemu u bolnicu (istraživački ishod)			
Stopa napadaja u fazi uvoda tijekom 4 tjedna; srednja(SD)	0.057 (0.257)	0.068 (0.253)	0.072 (0.258)
Srednja stopa prema metodi najmanjih kvadrata (LS mean rate) tijekom 4 tjedna (SE)a	0.032 (0.016)	0.027 (0.017)	0.011 (0.012)
Omjer stopa (versus placebo) (95% CI)		0.829 (0.167 to 4.129)	0.354 (0.038 to 3.278)
P vrijednost (neprilagođena) ^d		0.819	0.360
% promjene u srednjoj stopi (versus placebo) (95% CI		xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
Laringelni HAE napadaji (Istraživački ishod)			
xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
Omjer stopa (versus placebo) (95% CI)		0.184 xxxxxx	0.405 xxxxxx
xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx		xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
Ishodi učinkovitosti ^a	Placebo (N = 41)	LANA 300 mg q.4.w. (N = 29)	LANA 300 mg q.2.w. (N = 27)
% promjene u srednjoj stopi (versus placebo) (95% CI		-81.555 xxxxxx	-59.475 xxxxxx
Vrijeme do prvog HEA nakon 14. dana (Istraživački cilj)			
xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx

CI =interval pouzdanosti (engl. confidence interval); HAE = nasljedni angioedem (engl. hereditary angioedema); LANA = lanadelumab; LS = najmanji kvadrat (engl. least squares); q.2.w. = svaka 2 tjedna; q.4.w. = svaka 4 tjedna; SD = standardna devijacija; SE = standardna pogreška.

a Svi HAE napadaji sažeti u ovoj tablici odnose se na HAE napadajaje potvrđene od strane istraživača.

b Poissonov regresijski model s fiksnim učincima za skupinu liječenja i normaliziranu početnu stopu HAE napadaja, logaritam vremena u danima u kojima je pacijent tijekom razdoblja liječenja promatran, kao naknadna varijabla. Pearsonovo hi-kvadrat skaliranje standardnih pogrešaka korišteno je za objašnjenje potencijalne pretjerane disperzije

c P je prilagođena za multipla testiranja.

d Neprilagođene vrijednosti P izvedene su iz Poissonovog modeliranja.

Rezultati neškodljivosti

Udio pacijenata koji su izvijestili o barem jednoj nuspojavi u studiji HELP-03 bio je veći u skupinama liječenim lanadelumabom od 300 mg (96,3% u skupini 300 mg svaka 2 tjedna, odnosno 86,2% u skupini 300 mg svaka 4 tjedna) u usporedbi sa skupinom na placebo

(75,6%). Bol na mjestu injekcije bio je najčešća zabilježena nuspojava i u obje skupine koje su primale lanadelumab i u skupini na placebo. Udio pacijenata koji su prijavili bol na mjestu injekcije bio je sličan kod placeba i u skupini lanadelumaba 300 mg svaka četiri tjedna (29,3%, odnosno 31,0%), ali je bio veći u skupini koja je primala lanadelumab svaka dva tjedna (51,9%). Eritem na mjestu injekcije i modrice su također bili češće zabilježeni u skupinama s lanadelumabom u odnosu na placebo skupine. Virusna infekcija gornjih dišnih putova i glavobolja su bile češće zabilježene u skupini koja je primala lanadelumab svaka dva tjedna (37,0% virusna infekcija odnosno 33,3% glavobolja) u usporedbi sa skupinom koja je primala lanadelumab 300 mg svaka četiri tjedna (24,1% odnosno 17,2%) i placebo skupinom (26,8%, odnosno 19,5%).

U studiji HELP-03 nisu bile zabilježene smrti. Ozbiljne nuspojave (engl. serious adverse events, SAE) su bile zabilježene kod tri pacijenta u skupini koja je primala lanadelumab svaka četiri tjedna (tri događaja) i u jednog pacijenta u skupini koja je primala lanadelumab 300 mg svaka dva tjedna (jedan događaj). Nije prijavljen nijedan SAE u placebo skupini. Događaji zabilježeni u skupini na lanadelumabu od 300 mg svaka četiri tjedna uključivali su pijelonefritis, ozljedu meniskusa i bipolarni poremećaj. U skupini koja je primala lanadelumab od 300 mg svaka dva tjedna zabilježen je jedan ozbiljan slučaj infekcije na mjestu katetera. Povlačenja iz ispitivanja zbog neželjenih nuspojava su bila rijetka, sa samo jednim događajem i u placebo skupini i u skupini s na lanadelumabu od 300 mg svaka četiri tjedna, dok u skupini koja je primala lanadelumab svaka dva tjedna nije bilo takvih događaja.

Tablica 4. Nuspojave iz studije iz HELP-03 navedene u CADTH Clinical Study Report

Nuspojave	Placebo (N = 41)		LANA 300 mg q.4.w. (N = 29)		LANA 300 mg q.2.w. (N = 27)	
	n (%)	Broj događaja	n (%)	Broj događaja	n (%)	Broj događaja
Bilo koja TEAE	31 (75.6)	231	25 (86.2)	182	26 (96.3)	235
Bilo koja SAE	0 (0.0)	0	3 (10.3)	3	1 (3.7)	1
Bilo koja ozbiljna TEAE	4 (9.8))	7	4 (13.8)	6	2 (7.4)	2
Smrt zbog TEAE	(0.0) 0	0	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-

Hospitalizacija zbog TEAE	(0.0) 0	0	3 (10.3)	3	1 (3.7)	1
WDAE	1(2.4)	-	1 (3.4)	-	0 (0.0)	-

LANA = lanadelumab; q.2.w. = svaka 2 tjedna; q.4.w. = svaka 4 tjedna; SAE = ozbiljna nuspojava; TEAE = nuspojava koja je nastala ili se pogoršala zbog primjene lijeka u ispitivanju (engl. treatment-emergent adverse event); WDAE = povlačenje iz ispitivanja zbog nuspojava (engl. withdrawal due to adverse events).

Neizravne usporedbe

S obzirom na nepostojanje izravnih studija usporedbe, CADTH je pregledao indirektnu usporedbu liječenja (engl. indirect treatment comparison, ITC) dostavljenu od sponzora kako bi istražio usporednu učinkovitost i sigurnost lanadelumaba u odnosu na druge dugoročne profilaktičke terapije (engl. long term prophylactic therapy, LTP) korištene za liječenje HAE. ITC se sastojao od Bayesove mrežne metaanalize (NMA) uspoređujući tri doze lanadelumaba (tj. 150 mg svaka četiri tjedna, 300 mg svaka četiri tjedna i 300 mg svaka dva tjedna) s C1-INH primijenjenim i.v. (1.000 IU dva puta tjedno) i placeboom za dva krajnja ishoda (smanjenje stope napadaja HAE i vremena do prvog napadaja HAE). Mreža dokaza bila je ograničena na dva ispitivanja III faze kontrolirana placeboom (tj. studije HELP-03 i CHANGE). NMA mreža je bila oskudna, ograničena na dvije studije s malim uzorcima, a rezultati su pokazali značajne razlike u analizama fiksnih učinaka i slučajnih učinaka.

Iako je sponzor izvijestio xxxx za stopu napadaja HAE (xxxx), 12 je važnih ograničenja su neizravnoj usporedbi spriječilo donošenje bilo kojih zaključaka glede komparativne učinkovitosti lanadelumaba i i.v. C1-INH. Ono što je najvažnije, postoji značajna klinička i metodološka heterogenost u studijama HELP-03 i CHANGE, koja uključuje različiti dizajn studija (paralelna nasuprot ukrštena), trajanje liječenja (26 tjedana vs. 12 tjedana), kriterije uključivanja (npr. jedan vs. dva HAE napadaja na mjesec), protokole za terapiju spašavanja i istodobnu primjenu LTP terapije.

Rezultati učinkovitosti

Za one koji su liječeni placeboom u studiji HELP-03 (n = 33), prosječna stopa HAE napadaja (standardna devijacija, SD) bila je smanjena s xxxx napadaja tijekom četiri tjedna, na kraju HELP-03, na xxxx napadaja u četiri tjedna na drugom privremenom prekidu u produžnoj studiji HELP-04, prosječna (SD) promjena postotka xxxx). Populacija koja nije nastavila ispitivanje u HELP-04 (engl. non roll-over)* je pokazala smanjenje stope HEA napadaja za sve prethodne skupine na LTP terapiji. Prosječne (SD) postotne promjene bile su xxxxx za one bez prethodne LTP terapije (xxxx); xxxx za one s prethodnim izlaganjem LTP terapiji koristeći samo C1-INH (xxxx); xxxx za dva pacijenta koja su prethodno bila izložena oralnoj LTP terapiji (x x x); i xxxx za dva pacijenta s prethodnom izloženošću i C1-INH i oralnoj LTP terapiji (xxxx). Udio pacijenata s HAE napadajima u studiji HELP-04 općenito je bio manji kod pacijenata koji su već primali preporučenu dozu lanadelumaba od 300 mg svaka dva tjedna u studiji HELP-03. Sponzor je proveo niz analiza korištenjem Coxovih modela proporcionog hazarda kako bi ispitaio potencijalni utjecaj početnih kovarijata na vrijeme do prvog HAE napadaja nakon prve open-label doze lanadelumaba 300 mg u populaciji koja je nastavila ispitivanje xxxx). Podaci za AE-QoL bili su ograničeni na deskriptivni izvještaj.

*Roll-over study - pacijenti se iz prethodne studije prebacuju (otkotrljaju) u drugu, povezanu studiju

Rezultati neškodljivosti

Udio pacijenata kod kojih je primjećena barem jedna nuspojava u HELP-04 iznosio je 95,4% u ukupnoj skupini (95,1% u rollover i 95,3% u non-rollover skupini). Slično studiji HELP-03, najčešće prijavljeni neželjeni događaji bili su bol na mjestu injekcije (42,9%), virusna infekcija gornjih dišnih putova (34,0%), glavobolja (22,2%) i infekcija gornjih dišnih putova (21,2%). SAE su prijavljeni za ukupno 16 pacijenata u produžnoj HELP-04 studiji: 10 (9,3%) u rollover populacijama i 6 (5,8%) u non-rollover populaciji. Isključenje iz studije zbog neželjenih događaja zabilježeno je xxxx pacijenata, pri čemu se veći broj isključivanja dogodio u non-rollover skupini (xxxx) u usporedbi s rollover skupinom (xxxx).

Zaključci

Pregled CADTH-a je uključivao jedan dvostruko slijepi RCT faze III (HELP-03), jedno otvoreno ispitivanje dugotrajne faze produženja (HELP-04) i Bayesovu NMA. HELP-03 je pokazao kako je primjena 300 mg lanadelumaba svaka četiri tjedna i svaka dva tjedna povezana sa statistički značajnim i klinički važnim smanjenjem ukupne stope HAE napadaja, stope umjerenih do teških HAE napadaja i stope napadaja koji zahtijevaju akutno liječenje terapijom na zahtjev (engl. on-demand therapy) u usporedbi s placebo. Dodatne istraživačke analize bile su usklađene s primarnom analizom i favorizirale lanadelumab u usporedbi s placebo, uključujući vrijeme do prvog HAE napadaja, broj dana i mjeseci bez napadaja, upotrebu liječenja HAE na zahtjev, analize odgovora i kvalitetu života povezanu sa zdravljem. Privremeni podaci iz produženog ispitivanja HELP-04 su sugerirali da je smanjenje stope napadaja trajalo i nakon početnog 26-tjednog razdoblja studije HELP-03.

Najčešće prijavljene nuspojave na lanadelumab bile su reakcije na mjestu injekcije, uključujući bol, eritem i modrice na mjestu injekcije. Sveukupno, klinički stručnjaci s kojima se savjetovao CADTH ukazali su da nuspojave povezane s lanadelumabom nisu zabrinjavajuće i slične su onima povezanim s drugim liječenjima koja se trenutno koriste kao LTP terapija za pacijente s HAE. Nije bilo izravne ili neizravne usporedbe nuspojava povezanih s lanadelumabom u usporedbi s i.v. ili sc. primjenom C1-INH utvrđenih u pregledu CADTH. Međutim, u svom doprinosu CADTH-u, pacijenti su izrazili sklonost liječenju koje se primjenjuje supkutano u usporedbi s intravenskim liječenjem jer su prikladniji i imaju manje nuspojave povezanih s primjenom. Ovo iskustvo pacijenata podržali su klinički stručnjaci s kojima se savjetovao CADTH, koji su također primijetili da sc. primjena može ublažiti štetne nuspojave povezane s dugotrajnom i.v. primjenom.

Bayesova NMA koji je podnio sponzor usporedila je lanadelumab s C1-INH u jednom doziranju (1000 i.v. dva puta tjedno). Iako je sponzor izvijestio da xxxxx za smanjenje stope HAE napadaja, postojala su važna ograničenja u neizravnoj usporedbi koja sprječavaju donošenje bilo kakvih zaključaka u vezi s usporednom učinkovitošću lanadelumaba i C1-INH. Ta su ograničenja uključivala oskudnu mrežu dokaza, razlike u dizajnim studije, trajanju liječenja, kriterijima uključivanja, protokolima za terapiju spašavanja i izuzeću potencijalno relevantnih lijekova usporedbe (npr. sc. C1-INH).

Sažetak dokaza o usporednoj učinkovitosti

Lanadelumab je humano IgG1 monoklonsko antitijelo koje inhibira proteolitičko djelovanje kalikreina u plazmi. Trajna regulacija aktivnosti kalikreina u plazmi lanadelumabom ograničava proizvodnju bradikina. Tvrtka koja je podnijela zahtjev zatražila je da SMC razmotri lanadelumab za upotrebu u pacijenata s HAE tipom I ili II, koji bi inače bili razmatrani za dugoročnu profilaksu liječenjem inhibitorom C1-esteraze. Dokazi koji potkrepljuju učinkovitost i sigurnost lanadelumaba proizlaze iz HELP-03, multicentrične, randomizirane, dvostruko slijepo, placebo kontrolirane studije faze III. Studija je obuhvaćala dvotjedni probir, četverotjednu fazu uvođenja (run-in) i 26-tjedno, dvostruko slijepo, razdoblje liječenja. Pacijenti u dobi od 12 godina ili stariji morali su imati dokumentirani HAE tip I ili II, s osnovnom stopom napadaja od najmanje 1 napadaja svaka 4 tjedna (potvrđen iod istraživača tijekom 4-tjednog run-in perioda). Pacijenti su bili randomizirani 2:1 za primanje lanadelumaba (n = 84) ili placebo (n = 41) tijekom ukupno 26 tjedana. Pacijenti u skupini lanadelumaba su dalje randomizirani (1: 1: 1) na: 300 mg subkutano (sc.) svaka 2 tjedna (n=27), 300 mg sc. svaka 4 tjedna (n=29) ili 150 mg sc. svaka 4 tjedna (n=28). Pacijenti iz placebo skupine primali su placebo injekcije sc. jednom u 2 tjedna (n=41). Pacijenti koji su primali lanadelumab svaka 4 tjedna su između aktivnih doza primali placebo injekciju kako bi se održalo zasljepljivanje. S obzirom da lanadelumab 150 mg svaka 4 tjedna nije dozvoljena doza, nije uzeta u daljnje razmatranje. Randomizacija je bila stratificirana prema osnovnoj stopi napadaja uočenoj tijekom 4-tjednog razdoblja uvođenja (run-in faza) (1 do <2, 2 do <3 i ≥3 napadaja kroz 4 tjedna). Dopušteno je kratkotrajno profilaktičko liječenje HAE i liječenje akutnih HAE napadaja; odabir liječenja je bio u diskrecijskoj ocjeni istraživača i mogao je uključivati intravenski inhibitor C1 esteraze, ikatibant ili ekalantid. Primjena ostalih dugoročnih profilaktičkih liječenja nije bila dopuštena.

Primarni ishod je bio broj HAE napadaja potvrđen od istraživača tijekom 26-tjednog razdoblja liječenja. Analize učinkovitosti bile su provedene su u populaciji s namjerom liječenja (engl. intention-to-treat, ITT), koja je obuhvaćala sve pacijente izložene ispitivanom liječenju. Primarni i ključni sekundarni ishodi su bili formalno testirani na sekvencijalni način; nakon prvog ne-značajnog ishoda u hijerarhiji, nije provedeno formalno ispitivanje primarnih ili ključnih sekundarnih ishoda. Tijekom 26-tjednog razdoblja liječenja, skupine koje su liječene lanadelumabom su bile povezane sa statistički značajnim smanjenjem srednjeg broja HAE napadaja potvrđenih od istraživača u usporedbi s placebo. Model je izveden iz srednjeg mjesečnog broja napadaja od nultog do 26. tjedna koji je bio 0,26 u skupini na lanadelumabu 300 mg jednom svaka 2 tjedna; 0,53 u skupini na lanadelumabu 300 mg jednom u 4 tjedna i 1,97 u skupini koja je primala placebo. Zabilježeno je relativno srednje smanjenje od približno 1,75 napadaja/4 tjedna u skupinama od 300 mg lanadelumaba jednom svaka 2 tjedna, i 1,5 napadaja/4 tjedna u skupini koja je primala 300 mg jednom svaka 4 tjedna u usporedbi s placebo skupinom.

Rezultati analize podskupina uglavnom su u skladu s glavnim nalazima, iako su neke podskupine možda bile premale da bi se otkrile razlike između lanadelumaba i placebo. Postignuta su tri ključna sekundarna ishoda studije HELP-03; lanadelumab je bio povezan sa statistički značajnim smanjenjem broja napadaja koji zahtijevaju akutno liječenje, broja umjerenih ili teških napadaja i broja napadaja koji su se dogodili između 2. i 26. tjedna u usporedbi s placebo. Tablica 5. prikazuje rezultate dobivene primarnom i ključnom sekundarnom analizom.

Tablica 5. Rezultati primarnog i ključnih sekundarnih ishoda - HELP-03 ITT populacija

	Lanadelumab 300 mg svaka 2 Tjedna (n=27)	Lanadelumab 300 mg svaka 4 tjedna (n=29)	Placebo (n=41)
Broj napadaja tijekom 4 tjedna kroz 26-tjedni period liječenja			
Prosječno	0,26	0,53	1,97
Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	-1,71 (-2,09 do -1,33)	-1,44 (-1,84 do -1,04)	
Broj napadaja koji zathijevaju akutno liječenje tijekom 4 tjedna kroz 26-tjedni period liječenja			
Prosječno	0,21	0,42	1,64
Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	-1,43 (-1,78 do -1,07)	-1,21 (-1,58 do -0,85)	
Broj umjerenih ili teških napadaja tijekom 4 tjedna kroz 26-tjedni period liječenja			
Prosječno	0,20	0,32	1,22
Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	-1,01(-1,32 do -0,71)	-089(-1,20 do -0,58)	
Broj napadaja koji su se pojavili između 2. i 26 tjedna (svaka 4 tjedna)			
Prosječno	0,22	0,49	1,99
Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	-1,77 (-2,12 do -1,38)	-1,50(-1,91 do -1,09)	

P<0,001 za sve usporedbe s placebom

Istraživačkom, unaprijed specificiranom analizom odgovora, utvrđeno je da je 44% ispitanika na lanadelumabu 300 mg jednom u 2 tjedna i njih 31% na lanadelumabu 300 mg jednom svaka 4 tjedna bilo bez napadaja tijekom 26 tjedana liječenja u usporedbi s 2,4% ispitanika u placebo grupi.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem (HRQoL) procijenjena je pomoću upitnika Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL). Upitnik pacijent sam popunjava, a ocjene se kreću od 0 do 100. Niži rezultat ukazuje na manje pogoršanje, a time i na veću kvalitetu života. Razlika u rezultatu testa od 6 bila je ocijenjena klinički značajnom. Tijekom 26-tjednog razdoblja liječenja, pacijenti liječeni lanadelumabom doživjeli su klinički značajna poboljšanja AE-QoL u usporedbi s placebom. Više pacijenata u skupini lanadelumaba 300 mg jednom svaka 2 tjedna (81%) i 300 mg jednom svaka 4 tjedna (63%) postiglo je minimalno klinički važnu razliku u ukupnoj ocjeni kvalitete života u usporedbi s placebom (37%).

HELP-04 je u tijeku, multicentrična, otvorena, faze , dugotrajna studija sigurnosti i učinkovitosti za procjenu lanadelumaba u prevenciji akutnih napadaja angioedema u pacijenata s HAE tipa I i II. Pacijenti koji su završili HELP-03 ispunjavali su uvjete za "rollover" u ovo otvoreno produženo ispitivanje, uz "non-rollover" pacijente. Za pacijente koji su prethodno bili liječeni u HELP-03, učinak

lanadelumaba na stopu HAE napadaja bio je održan. U „non-rollover“ pacijenata je primjećen učinak liječenja sličan onom kod pacijenata u HELP-03, premda su „non-rollover“ pacijenti imali nižu početnu stopu napadaja u usporedbi s "rollover" populacijom.

Tvrtka je predstavila Bayesove mrežne meta analize (NMA) radi neizravne usporedbe lanadelumaba s intravenskim inhibitorom C1 esteraze (Cinryze®) u pacijenata u dobi ≥ 12 godina s HAE tipa I ili II. Dvije male studije, HELP-03 i CHANGE, korištene su za procjenu ishoda stope napadaja (definirane kao broj napadaja kroz 28 dana) koje su korištene za podlogu ekonomskom modelu.

Sažetak dokaza o usporednoj sigurnosti

U studiji HELP-03, bilo koju nuspojavu povezanu s liječenjem prijavilo je 96% (26/27) pacijenata u skupini lanadelumaba 300 mg jednom u 2 tjedna ($n = 27$) i 86% (25/29) pacijenata na lanadelumabu 300 mg svaka 4 tjedna i 76% (31/41) pacijenata u placebo grupi. U skupinama koje su primale lanadelumab 300 mg svaka 2 tjedna udio pacijenata s nuspojavama koje je istraživač smatrao povezanim s liječenjem bio je 70%; odnosno 48% u skupini lanadelumaba 300 mg 4 tjedno, dok je u onih na placebo bio 34%; udio pacijenata s bilo kojom prijavljenom ozbiljnom nuspojavom u navedenim skupinama bio je 3,7%, 10% i 0%; udio pacijenata koji su prekinuli terapiju zbog nuspojava u navedenim skupinama iznosio je 0%, 3,4% i 2,4%. Tijekom studije nisu zabilježene ozbiljne nuspojave povezane s liječenjem.

Najčešće prijavljene nuspojave bilo kojeg stupnja s incidencijom $\geq 5\%$ u skupini koja je primala lanadelumab 300 mg svaka 2 tjedna, lanadelumab 300 mg svaka 4 tjedna i placebo skupini, bile su: bol na mjestu injekcije (52%, 31% i 29%), virusne infekcije gornjeg dišnog trakta (37%, 24% i 27%), glavobolja (33%, 17%, 20%), eritem na mjestu injekcije (7,4%, 6,9%, 2,4%), modrice na mjestu injekcije (3,7%, 6,9% i 0%) i vrtoglavica (3,7%, 10% i 0%). Kako su stope glavobolje i virusne infekcije gornjeg dišnog trakta između skupina na lanadelumabu i placebo bile usporedive, najčešća nuspojava koja se smatrala povezanom s liječenjem bila je reakcija na mjestu injekcije. Privremena analiza otvorenog produženog ispitivanja, HELP-04, pokazuje da se stope incidencije za nuspojave povezane s liječenjem ne povećavaju s vremenom te da nisu utvrđene daljnje nuspojave s produljenom izloženošću. EMA prepoznaje nedostatak dugoročnih podataka o sigurnosti, ali je zadovoljna što se mogu prikupiti daljnji podaci nakon odobrenja nakon stavljanja na tržište

Sažetak kliničke učinkovitosti

Kos svih pacijenata s potvrđenim, ozbiljnim, simptomatskim HAE (tip I i II) potrebno je razmotriti dugoročnu profilaksu, uzimajući u obzir pitanja kao što su učestalost napadaja, kvaliteta života, odluka pacijenta i neuspjeh u postizanju odgovarajuće kontrole terapijom na zahtjev. Dugoročna profilaktička liječenja uključuju androgene poput stanozolola i danazola, te antifibrinolitike poput traneksemične kiseline, inhibitore C1 esteraze dobivene iz plazme poput Cinryze® ili Berinert® (off-label) rezervirane za pacijente s težim oblikom bolesti. Unatoč dugotrajnoj profilaksi, pacijenti i dalje mogu doživjeti akutne napadaje i trebali bi imati propisane lijekove na zahtjev. Lanadelumab za ovu indikaciju zadovoljava SMC kriterije za lijek siročje.

Tvrtka koja je podnijela zahtjev zatražila je da SMC razmotri lanadelumab za upotrebu u pacijenata s HAE tipom I ili II, kod kojih bi se inače razmatrala dugotrajna profilaksu inhibitorom C1 esteraze.

U pivotalnoj studiji HELP-03 postignut je primarni ishod, sa statistički značajnim smanjenjem srednjeg broja HAE napadaja u 26 tjedana, za skupine liječene lanadelumabom u usporedbi s placebom. Od posebnog je značaja licencirana početna doza od 300 mg jednom u svaka 2 tjedna u terapijskoj skupini; zabilježeno je približno prosječno smanjenje od 1,75 napadaja svaka 4 četiri tjedna. Ovi se nalazi mogu smatrati i statistički i klinički značajnim. Osim toga, lanadelumab je postigao sva tri ključna sekundarna ishoda. Primarni ishod HELP-03 bio je odgovarajući ishod HAE, s obzirom na visoku stopu smrtnosti, nepredvidivost i nelagodu povezanu s HAE napadajima. Međutim, sekundarni ishodi nisu bili potpuno neovisni o primarnom ishodu, što uvodi stupanj podudarnosti rezultata.

Uz ključnu studiju HELP-03 postojala su određena ograničenja. S obzirom da je HAE kronično stanje koje zahtijeva dugotrajno liječenje, trajanje studije od 26 tjedana predstavlja ograničenje, pa se slijedom toga samo na temelju studije HELP-03 ne mogu donositi zaključci o dugoročnoj učinkovitosti i sigurnosti lanadelumaba. Otvorena, nekomparativna proširena studija HELP-04 je u tijeku i pružit će podatke o dugoročnoj sigurnosti i djelotvornosti; čini se da su rani privremeni podaci iz studije HELP-04 u skladu s rezultatima studije HELP-03. EMA prepoznaje nedostatak dugoročnih podataka, ali je zadovoljna što se daljnji podaci mogu prikupiti nakon odobrenja za stavljanje na tržište. Postojale su neke važne razlike u osnovnim karakteristikama pacijenata u liječenim skupinama studije HELP-03, vjerojatno pripisive maloj ukupnoj veličini uzorka. One uključuju razlike u spolu, rasi, srednjem indeksu tjelesne mase (engl. body mass index, BMI) i prethodnoj medicinskoj anamnezi HAE napadaja. Posebno su zapažene bile razlike u spolu jer se je već ranije u publikacijama pretpostavljalo da je težina bolesti veća kod žena. U skupinama na lanadelumabu je bilo manje ženskih pacijenata u usporedbi sa skupinom na placebo (64% vs 83%), a ta je razlika bila posebno izražena u skupini koja je liječena s 300 mg jednom svaka dva tjedna u kojoj je bilo samo 56% žena. Međutim, analiza podskupina nije utvrdila razliku u stopama napadaja između muškaraca i žena, što sugerira da disbalans nije utjecao na ukupne rezultate.

UK consensus guidelines preporučuju da se inhibitori C1 esteraze iznimno koriste za dugotrajnu profilaksu kada druga liječenja nisu učinkovita. Slijedom toga, pacijenti koji se razmatraju za liječenje C1 esterazom (a time i lanadelumabom) u Škotskoj bi vjerojatno imali ozbiljniju bolest (veća učestalost napadaja) u odnosu na pacijente uključene u studiju HELP-03.

Nema dokaza iz izravne usporedbe lanadelumaba s inhibitorima C1 esteraze, koji se u praksi Škotske smatraju najrelevantnijom usporedbom. To se rješavalo upotrebom NMA, koja je imala nekoliko važnih ograničenja. Prvo, populacija za NMA je bila šira od populacije koju je predložila tvrtka. Drugo, postojala je značajna klinička i metodološka heterogenost između u njoj korištenih dviju studija. Studija HELP-03 bila je studija paralelnih skupina i razlikovala se je od studije CHANGE koja je koristila ukriženi dizajn. Trajanje liječenja i vremenske točke procjene također su varirali; pacijenti u studiji HELP-03 bili su izloženi liječenju tijekom 26 tjedana, a u studiji CHANGE 12 tjedana u (s dodatnih 12 tjedana na placebo). Određene osobine pacijenta, poput spola i prethodnog profilaktičkog liječenja, značajno su se razlikovale među liječenim skupinama; broj pacijentica u liječenim skupinama kretao se od 56% do 100%, a broj pacijenata s prethodnim profilaktičkim liječenjem od 9,1% do 69%.

Nadalje, kriteriji uključivanja su se među studijama razlikovali; da bi pacijenti bili prihvatljivi u studiji HELP-03 morali su imati ≥ 1 HAE napadaj u 4 tjedna potvrđen od istraživača, dok su u studiji CHANGE za uključivanje u profilaktičku studiju, pacijenti morali imati ≥ 2 HAE napadaja mjesečno. Problema je

bilo i u skupini intervencija; CHANGE studija je omogućila pacijentima da nastave druga profilaktička liječenja, uključujući androgene i antifibrinolitike, što HELP-03 nije. Fiksna doza od 1000 IU Cinryze® svaka 3 ili 4 dana možda neće odražavati kliničku praksu, jer su Sažetak opisa svojstava lijeka i klinički stručnjaci koje je konzultirao SMC ukazali da se obično primjenjuju veće doze kako bi se postigla optimalna kontrola stanja. Slijedom toga, učinkovitost viđena u praksi s upotrebom Cinryze® može biti veća od one koja je zabilježena u CHANGE. Na kraju, analizama nije procijenjena dugoročna učinkovitost, sigurnost i kvaliteta života povezana sa zdravljem, što može biti klinički relevantno pri razmatranju rizika/koristi od liječenja. Sveukupno, s obzirom na ograničenja o kojima se je raspravljalo, postoji nesigurnost u prikazanim rezultatima NMA i ne mogu se donijeti čvrsti zaključci. Zbog pozitivnih podataka iz kliničkih ispitivanja i povoljne metode primjene, klinički stručnjaci koje je konzultirao SMC su smatrali da lanadelumab predstavlja terapijski napredak. Lanadelumab je donio potencijalne koristi za pacijenta i za službu. Najvažniji lijek usporedbe (inhibitor C1 esteraze) je intravenski proizvod iz krvi koji zahtijeva dvije primjene tjedno. Dio pacijenata ga ne može samostalno primjenjivati kod kuće nego trebaju posjetiti bolnicu. Nadalje, proizvodi iz krvi imaju teoretski rizik od prijenosa virusa krvlju, što zahtijeva dodatno praćenje. Također je bilo zabrinutosti vezane uz dostupnost krvnih proizvoda kao što su inhibitori C1 esteraze u Velikoj Britaniji, što bi pacijente, ukoliko zalihe postanu nedostupne, potencijalno moglo ostaviti bez liječenja. Lanadelumab je potkožna injekcija koja se može davati svaka dva tjedna ili svaka četiri tjedna u pacijenata s dobro kontroliranom bolešću. Način i učestalost primjene lanadelumaba su prikladniji za pacijente i očekuje se da će smanjiti pritisak na specijalističke službe u bolnici. Lanadelumab je licenciran samo za rutinsku prevenciju ponavljajućih HAE napadaja. Nije licenciran za liječenje akutnih napadaja ili za kratkotrajnu profilaksu kod pacijenata koji su podvrgnuti nekim postupcima.

Uključivanje pacijenta i kliničara (engl. Patient and clinician engagement, PACE)

Održan je Patient and clinician engagement, PACE, sastanak s predstavnicima skupina pacijenata i kliničkim specijalistima kako bi se razmotrila dodana vrijednost lanadelumaba, kao lijeka siročice, u kontekstu liječenja koja su trenutno dostupna u NHS Scotland.

Ključne točke koje je skupina istaknula bile su:

- HAE je onesposobljavajuće, potencijalno po život opasno, cjeloživotno stanje u kojem pacijenti mogu pretrpjeti česte onesposobljavajuće akutne napadaje angioedema unatoč trenutnim liječenjima. Nepredvidivost akutnih napadaja je glavni izvor tjeskobe kod pacijenata s HAE i redovito ometa svakodnevni život.
- U ovom okruženju postoji nezadovoljena potreba jer jedini pripravak inhibitora C1 esteraze koji je licenciran za profilaktičko liječenje HEA ima ograničenja: intravenske infuzije dva puta tjedno su naporne ili su čak i neizvedive za neke pacijente, a to je proizvod iz krvi i stoga povezan s malim teoretskim rizikom od prenošenja virusa krvlju. Uz to, inhibitori C1 esteraze dobiveni iz plazme sve su više izloženi riziku od nepredvidivih nestašica u svijetu, što pacijente može ostaviti bez profilaktičkog liječenja.
- Lanadelumab je novim mehanizmom djelovanja u stanju kontrolirati angioedem, pružajući priliku nekim pacijentima da ostanu bez napadaja i nudi terapiju koja može promijeniti život.

- Lanadelumab bi pojednostavio liječenje pacijenata s HAE. Primjena je rjeđa (jednom svaka 2 tjedna ili jednom svaka 4 tjedna kod dobro kontroliranih pacijenata) i ima manje invazivan način primjene. Nakon obuke, potkožne injekcije pacijenti mogu primijeniti kod kuće, što bi smanjilo vrijeme provedeno u bolnici radi redovite profilaktičke terapije i/ili akutnog tretmana spašavanja kod angioedema. To se smatra korisnim i za pacijenta i za zdravstvenu uslugu.
- Iako su rezultati studija obećavajući, priznato je da su trajnost odgovora na liječenje i dugoročna sigurnost u ovoj fazi nepoznati.
- Gore spomenute blagodati lanadelumaba imale bi pozitivan utjecaj na kvalitetu života pacijenata, članova obitelji i njegovatelja. Bolja kontrola napadaja bi pacijentima omogućila da budu samostaljniji, ostanu na poslu ili obrazovanju i ispunjavaju vlastite roditeljske i druge odgovornosti.

Dodatno uključivanje pacijenta i njegovatelja

Primljena je prijava grupe pacijenata HAE UK, registrirane dobrotvorne organizacije. HAE UK je u posljednje dvije godine primila 80% sredstava od farmaceutske tvrtke, uključujući i tvrtku koja je podnijela zahtjev za registracijom. Predstavnik HAE UK je sudjelovao na sastanku PACE. Ključne točke njihova podnošenja su uključene u cjelovitu izjavu PACE-a koju je razmotrio SMC.

5. Troškovi i ekonomske analize

5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu

Ekonomske analize u zdravstvu (poglavito analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA, Cost-Effectiveness Analysis*, odnosno analiza troška i probitaka, engl. *CUA, Cost-Utility Analysis*), čine jednu od domena procesa procjene zdravstvenih tehnologija te pridonose davanju nepristrane, stručne, objektivne i transparentne preporuke o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici. Njihov cilj je optimizirati troškovnu učinkovitost odnosno ostvariti najveću zdravstvenu korist po jedinici uloženi sredstava. Ekonomske analize važan su element procesa procjene zdravstvenih tehnologija u mnogim razvijenim zemljama već mnogo godina. U Hrvatskoj ne postoji zakonska obveza izrade navedenih ekonomskih (analiza troška i učinkovitosti, engl. CEA ili analiza troška i probitaka, engl. CUA), već samo zakonska obveza izrade analize utjecaja na proračun, engl. Budget Impact Analysis, BIA.

S obzirom na njihovu važnost, i nepostojanje takvih smjernica u Hrvatskoj, u Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija nalaze se i smjernice za izradu CEA i CUA, nastale prilagodbom međunarodnih smjernica na nacionalnu razinu.

Preduvjet za izradu ekonomske evaluacije neke medicinske tehnologije jest postojanje detaljnog popisa troškova i koristi koji proizlaze iz određene medicinske tehnologije.

Troškovi koji se uzimaju u obzir u ekonomskim evaluacijama najčešće dijelimo na tri vrste: direktni medicinski troškovi, indirektni medicinski troškovi i indirektni troškovi gubitka produktivnosti (tj. troškovi vezani uz privremeni gubitak radne sposobnosti uzrokovani bolešću).

Analiza troška i učinkovitosti (engl. Cost-effectiveness analysis, CEA) -

CEA se koristi kada želimo usporediti dvije ili više intervencija vezanih uz isti zdravstveni problem, ponajviše kada uspoređujemo intervenciju koja se trenutačno primjenjuje s intervencijom koja je nova i potencijalno učinkovitija. Pitanje na koje CEA odgovara jest da li je nova intervencija ujedno i troškovno učinkovitija.

trošak intervencije 1 – trošak intervencije 2

ICER = -----

Ishod (učinak) intervencije 1 - ishod intervencije 2

Omjer razlike između troškova i učinkovitosti dvije intervencije (ICER) može se usporediti s omjerima između drugih intervencija i tako rangirati intervencije prema njihovoj troškovnoj učinkovitosti. Troškovno je najučinkovitija intervencija ona s najnižim ICER-om.

Drugi, a ujedno i prihvaćeniji način evaluiranja rezultata CEA koristiti tzv. granicu isplativosti. ICER se uspoređuje s određenom granicom isplativosti i ako je niži od zadane granice, intervencija se može smatrati troškovno učinkovitom.

trošak intervencije 1 – trošak intervencije 2

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{ishod intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}} < v$$

Ishod intervencije 1 - ishod intervencije 2

gdje v označava prag isplativosti. Najveći nedostatak CEA jest činjenica da se međusobno mogu usporediti samo intervencije s istim ili sličnim učinkom.

U Hrvatskoj ne postoji granica isplativosti (engl. ICER treshold).

Analiza troška i probitaka (engl. Cost-utility analysis, CUA)

U CUA, probitak zdravstvene intervencije izražava se pomoću jedinica probitaka. Učinak svih intervencija može se izraziti pomoću jedinica probitaka, što znači da se intervencije s vrlo različitim posljedicama mogu međusobno uspoređivati.

Jedinice su dakle zajednički, ne-monetarni, nazivnik svim zdravstvenim intervencijama, a najznačajniji oblik im je QALY (akronim punog naziva Quality-adjusted Life Year). QALY je mjera korisnosti ili vrijednosti određenog zdravstvenog stanja. Rezultat CUA jest:

trošak intervencije 1 – trošak intervencije 2

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{QALY 1 - QALY 2} < v$$

QALY 1 - QALY 2

5.2. Sažetak publikacija ekonomskih analiza

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019

Cijena **bočice od 300 mg** lanadelumaba na listi lijekova je **12 420 £**. Tvrtka ima komercijalni ugovor, što lanadelumab, s popustom, čini dostupnim NHS-u. **Veličina popusta je komercijalno povjerljiva.**

Troškovna učinkovitost

Tvrtka je podnijela tranzicijski model na razini kohorte s 2 zdravstvena stanja: živ i mrtav. Zdravstveno stanje "živ" podijeljeno je na razdoblje bez napadaja i razdoblje s napadajima. Model je koristio prosječno trajanje napadaja za procjenu vremena provedenog u napadaju i razdoblje napadaja u svakom ciklusu. Povjerenstvo je shvatilo da se u osnovnom slučaju tvrtke nije izričito modelirala ozbiljnost napadaja, već da se je primijenila pojedinačna nekorisnost (npr. nuspojave, neprikladnost primjene, engl. disutility) lijeka i trošak liječenja po napadaju kako bi se izrazila težina tipičnog napadaja. Model je koristio podatke iz cjelokupne populacije HELP-03. Odbor je podsjetio da smatra da se populacija studije može generalizirati na ljude koji će se liječiti u NHS-u. Primijećeno je da model nije sadržavao korist preživljavanja od lanadelumaba u usporedbi s C1-INH. Stručnjaci iz reda

pacijenata su primijetili da podaci Ureda za nacionalnu statistiku pokazuju kako je u 2017.g. bilo vrlo malo smrtnih slučajeva od nasljednog angioedema. Odbor se je složio da je vjerojatno da u praksi može postojati vrlo mala korist za preživljavanje povezana s lanadelumabom, ali nije vidio dokaze koji to potkrepljuju. Odbor je zaključio da je model tvrtke prihvatljiv za donošenje odluka, premda bi se neizravna usporedba liječenja trebala koristiti za modeliranje relativne učinkovitosti.

Scottish Medicines Consortium, SMC 2019

Sažetak usporednih zdravstvenih ekonomskih dokaza

Tvrtka je napravila analizu troška i probitka (engl. cost-utility) koja procjenjuje lanadelumab za rutinsku prevenciju ponavljajućih HAE napadaja u pacijenata u dobi od 12 godina i starijih, s ograničenjem na pacijente koji bi inače bili razmotreni za dugotrajnu profilaksu s inhibitorom C1 esteraze. Lanadelumab je bio uspoređen s "blended" lijekom usporedbe (ponderirani prosjek troškova i učinkovitosti shema doziranja glavnih lijekova usporedbe) tj. inhibitorom C1 esteraze koji predstavlja procijenjenu uporabu i Berinerta® (off-label) i Cinryze®.

Tvrtka je odabrala Markovljev model na razini kohorte koji se sastojao od dva zdravstvena stanja: „živ“ (uz HAE) ili „mrtav“. Stanje "živ" bilo je podijeljeno na udio pacijenata za koje se očekuje da će biti bez napadaja ("razdoblje bez napadaja"), u odnosu na one koji će vjerojatno doživjeti napadaj ("razdoblje napadaja").

Poissonova regresijska analiza je bila korištena za procjenu prosječnog broja napadaja po ciklusu, čime je određen relativni udio pacijenata "bez napadaja" vs "razdoblja napadaja" u svakom ciklusu lanadelumaba. Primijenjen je bio vremenski horizont.

Poissonova regresijska analiza je bila provedena kako bi se dobio podatak o riziku napadaja po ciklusu za lanadelumab. Bayesova mrežna metaanaliza je korištena je za procjenu stopa napadaja samo za lijek usporedbe, inhibitor C1 esteraze, na temelju kliničkih podataka za Cinryze®; u nedostatku kliničkih podataka, pretpostavljalo se da je Berinert® klinički ekvivalent Cinryze®.

Dugoročne procjene stope napadaja izvedene su iz studije HELP-03 (od 70. dana nadalje), a omjer stopa je bio primijenjen za dobivanje stope događaja za inhibitor C1 esteraze. Primijenjene su stope smrtnosti škotskog stanovništva. Stope prekida liječenja iz HELP-03 su bile korištene za pacijente liječene lanadelumabom (za koje se pretpostavljalo da su naknadno primili inhibitor C1 esteraze, dok se za lijek usporedbe nije pretpostavio prekid liječenja). Procjene probitka (korisnosti) su bile primijenjene na temelju opservacijske studije i ocijenjene standardnom 5L do 3L "crosswalk" metodom. Kao i korištenjem standardnog pristupa za procjenu probitaka "bez napadaja" (0,825), ova je studija izmijenila EQ-5D upitnik za procjenu probitaka za najnoviji napad koji su pacijenti doživjeli (blagi: 0,07; umjereni: 0,369; ozbiljni: 0,486).

Uključeni su troškovi nabavke lijekova za dugotrajnu profilaksu i za akutna liječenja, troškovi primjene i liječenja odabranih nuspojava (jetreni enzimi i nelagoda u prsima). Tvrtka je podnijela Pristupnu shemu za pacijenta (PAS), a grupa za procjenu te sheme ju je procijenila prihvatljivom za provedbu u NHS Scotland. Trošak usporedbe sastojao se je od prosjeka troškova nabave fiksne doze Cinryze® i doze na osnovu tjelesne mase Berinert-a®, ponderiranih na temelju podataka bolničke revizije iz 2018. godine kojima su procijenjeni obrasci propisivanja liječenja nasljednog

angioedema u Škotskoj. Pretpostavljeno je da je učestalost doziranja jednaka prosječnom trajanju doziranja navedenom u Sažetku opisa svojstava lijeka Cinryze® (3,5 dana).

Pretpostavljalo se kako će se učestalost doziranja lanadelumaba nakon šest mjeseci za većinu pacijenata smanjiti na primjenu jednom u 4 tjedna, što je temeljeno na udjelu pacijenata koji su u ovoj točki u studiji HELP-03 bili bez napadaja. Za oba liječenja su pretpostavljeni dodatni troškovi osposobljavanja pacijenata za samoprimjenu, a troškovi zbrinjavanja akutnih napadaja su uključeni na temelju protokola liječenja u HELP-03 (za lanadelumab) i pretpostavljene škotske kliničke prakse (za inhibitore C1 esteraze).

Inkrementalni (rastući) omjeri troškovne isplativosti (engl. incremental cost-effectiveness ratios, ICER) s uključenom Pristupnom shemom za pacijenta (PAS) su prikazani u donjoj Tablici 6. Većina promjena u dodatnim troškovima nastala je ili zbog troškova dugoročne profilakse ili liječenja napadaja, dok je većina dobitaka od kvaliteti prilagođenih godina života (QALY) rezultat dodatnog vremena provedenog bez napadaja, kao i koristi od supkutane u odnosu na intravensku primjenu.

Tablica 6: Rezultati osnovnog slučaja (uz PAS)

Tehnologija	ICER (£)
inhibitor C1 esteraze	Dominantno
Lanadelumab	

Tvrtka je također, na zahtjev, pružila niz analiza scenarija vezanih uz troškove. Scenariji od posebne važnosti sažeti su u Tablici 7, ali svi pokazuju da je rezultat ostao dominantan (lanadelumab je jeftiniji i učinkovitiji).

Tablica 7: Analiza scenarija vezanih uz troškove (s PAS)

	Opis	ICER
1.	Korištenje rezultata NMA i za intervenciju i za lijek usporedbe	Dominantan
2.	58,5% pacijenata smanjilo je dozu na 300 mg jednom u 4 tjedna (temeljeno na log-normalnoj ekstrapolaciji)	Dominantan
3.	Konzistentno zbrinjavanje akutnih napadaja	Dominantan
4.	Isključivanje inhibitora C1 esteraze smatra se jednakim lanadelumabu	Dominantan
5.	Učestalost doziranja inhibitora C1 esteraze jednom svaka 4 dana	Dominantan
6.	Upotreba fiksne doze Berinetr®-a (1000 IU)	Dominantan
7.	Usporedba u paru s Berinertom® (20 IU / kg)	
8.	Usporedba u paru s Cinryze® (1000 IU)	Dominantan
9.	Skraćeni (10-godišnji) vremenski horizont	Dominantan
10.	Kombinirani scenarij: - Izmijenjeni udio pacijenata koji primaju Berinert (67%) vs. Cinryze (33%) PLUS - Scenariji 1-4	Dominantan
11.	Kombinirani scenarij B: Kao prema analizi osjetljivosti 10, s usporedbom u paru s Berinert®-om (20 IU/kg)	Dominantan

Dodatna analiza granice osjetljivosti procjenjujući utjecaj prosječne fiksne doze Berinerta® istaknula je da ICER brzo opada s porastom doze Berinerta® i primjena pretpostavki osnovnog slučaja s prosječnom dozom Berinerta® > 1528 IU (kada se uzme u obzir rasipanje) vjerojatno će rezultirati dominantnim ICER-ima za lanadelumab.

Glavna ograničenja su sljedeća:

- Postoji nesigurnost u odgovarajućoj dozi/učestalosti doziranja i za Cinryze® (korištenje prosječnog raspona doziranja od 3,5 dana) i za Berinert® (na temelju težine u odnosu na fiksnu dozu). Pretpostavke u pogledu relativnog udjela lijekova usporedbe i doze svakoga od njih (koje u konačnici određuju cijenu) glavni su pokretač modela. Podaci SMC-ovih kliničkih stručnjaka sugeriraju razlike u upotrebi, iako udio pacijenata koji prima Berinert može biti unutar raspona koji je modelirala tvrtka. Međutim, analiza osjetljivosti je pokazala da je rezultat ostao dominantan u scenarijima ispitivanja alternativnih doza i pretpostavki učestalosti.
- Na temelju podataka uočenih u studiji HELP-03 se pretpostavlja da će se kod velikog udjela pacijenata učestalost doziranja lanadelumaba smanjiti za 12 mjeseci. U kliničkoj praksi liječenje možda neće rezultirati tako visokim udjelom pacijenata u rasporedu doziranja od 4 tjedna, što bi rezultiralo značajnim povećanjem dodatnih troškova lanadelumaba. Međutim, izoliranih konzervativnijih procjena ne mijenja smjer rezultata (lanadelumab ostaje dominantan).
- Nisu dostupni randomizirani dokazi za Berinert®, predominantnu formulaciju inhibitora C1 esteraze koja se primjenjuje u osnovnom slučaju, te se primjenjuje pretpostavka kliničke ekvivalencije s Cinryze®.
- Zbog nedostatka izravnih podataka za lijekove usporedbe, korištena je NMA i podložna je važnim ograničenjima.
- Uz to, primijenjeni su nedosljedni pristupi modeliranju podataka o stopi napadaja lanadelumaba (izravno iz Poissonove regresijske analize) i podataka o inhibitorima C1 esteraze kao lijeku usporedbe (neizravno primjenjujući omjer rizika na placebo Poissonov regresijski model). Dobiven je alternativni scenarij gdje su se rezultati NMA dosljedno koristili i za intervenciju i za usporedbu. Iako je uočena mala promjena rezultata, lanadelumab je i dalje ostao dominantan.

Odbor je razmotrio benefite lanadelumaba u kontekstu modifikatora odluke SMC-a koji se mogu primijeniti kada se pojave visoki omjeri troškovne isplativosti i složio se da, budući je lanadelumab lijek siročje, SMC može prihvatiti veću nesigurnost u ekonomskom slučaju.

Nakon razmatranja svih raspoloživih dokaza i rezultata iz postupka PACE, Odbor je prihvatio lanadelumab za ograničenu uporabu u NHS Scotland.

Troškovi odgovarajućih lijekova usporedbe

Lijek

Shema doziranja

Godišnji trošak (£)

Lanadelumab	300mg sc. jednom svaka 2 tjedna	322,920
Cinryze®	1000 IU i.v. svaka 3 ili 4 dana	Svaka 3 dana = £162,101 Svaka 4 dana = £121,576

Dodatne informacije: utjecaj na proračun

SMC nije u mogućnosti objaviti utjecaj na proračun s PAS-om i procjene broja pacijenata zbog povjerljivih komercijalnih pitanja. Obrazac utjecaja na proračun daje se u povjerenju zdravstvenim odborima NHS-a kako bi im se omogućilo procjenjivanje predviđenog proračuna s PAS-om.

Odgovori kliničkih stručnjaka SMC-a ukazuju na to da će broj pacijenata koji ispunjavaju uvjete za liječenje vjerojatno biti veći nego što je procijenila tvrtka.

National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE), Ireland, June 2020

Troškovna učinkovitost lanadelumaba

Metode

Podnositelj zahtjeva podnio je novi model probitka (korisnosti) koji uspoređuje lanadelumab s ponderiranim C1-INH kao lijekom usporedbe, koji se sastoji od pacijenata koji su primali Cinryze® (40%) i Berinert® (60%) tijekom vremenskog horizonta od 60 godina. Glavni klinički ishod u modelu, broj napadaja HAE u svakom ciklusu (28 dana), bio je jednak primarnom ishodu ključnih kliničkih ispitivanja i za intervenciju i za lijek usporedbe (HELP-03 i CHANGE). Brojevi napadaja u svakom ciklusu su bili procijenjeni korištenjem pojedinačnih podataka o pacijentima iz studije HELP-03. Brojevi napadaja za pacijente koji su primali C1-INH bili su procijenjeni primjenom omjera stope napadaja izvedenog u neizravnoj usporedbi liječenja (ITC) na predviđeni broj napadaja za placebo skupinu studije HELP-03. Pretpostavljalo se da su svi pacijenti u skupini lanadelumaba u početku primali režim doziranja od 300 mg dva puta tjedno, s tim da su udjeli kohorte prešli na shemu doziranja od 300 mg svaka četiri tjedna nakon 6 i 12 mjeseci.

Pretpostavljalo se da pacijenti ostaju na liječenju lanadelumabom ili C1-INH do prekida ispitivanja ili smrti, a svi su se prekidi odvijali tijekom prvih šest mjeseci.

Vrijednosti probitka (koristi) u modelu sastojale su se od tri glavne komponente: vrijednosti probitka "bez napadaja" koje predstavljaju korist za pacijenta s HAE koji nije doživio napadaj; vrijednosti probitka "napadaj" koje predstavljaju korist za pacijenta s HAE koji doživljava napadaj i probitak "primjene" koji se primjenjuje kao kontinuirani dodatak probitku u skupini liječenja lanadelumabom. To je razlog za navodna poboljšanja u HRQOL-u povezana s potkožnom primjenom lanadelumaba u usporedbi s intravenskom primjenom C1-INH.

Probitci tijekom svakog ciklusa se izračunavaju kao ponderirani prosjek "bez napadaja" i "napadaj" probitaka ovisno o duljini vremena provedenog u napadaju u svakom ciklusu. I u osnovnom slučaju tvrtke podnositelja zahtjeva i u NCPE-ovom prilagođenom osnovnom slučaju, probitak "primjena(sc.)" čini približno 68% dobitka u QALY-ima povezanim s lanadelumabom u odnosu na C1-

INH. Uključena je upotreba zdravstvenih resursa povezana sa zbrinjavanjem akutnih napadaja i nuspojava.

Rezultati

Skupina za ocjenu utvrdila je niz ograničenja u osnovnom slučaju tvrtke podnositelja zahtjeva. Ova su ograničenja navedena u prilagođenom osnovnom slučaju od strane NCPE-a u kojem su napravljena prilagođavanja udjela pacijenata koji su prešli na manje učestalosti shemu doziranja lanadelumaba nakon 12 mjeseci, vrijednosti probitaka, troškova isporuke i izdavanja lijeka usporedbe, liječenja akutnog napadaja, trajanja napadaja, kao i prekida liječenja u skupini lijeka usporedbe. Inkrementalni omjer isplativosti (ICER) za NCPE-ov prilagođeni osnovni slučaj iznosio je 2.887.679 EUR po QALY-u (dodatni troškovi 1.817.706 EUR; inkrementalni QALY-ji 0,63). ICER za osnovni slučaj podnositelja zahtjeva iznosio je 1.481.257 eura po QALY-u. Korištenjem osnovnog slučaja prilagođenog od strane NCPE, vjerojatnost isplativosti iznosi 0% na 20.000 EUR odnosno na 45.000 EUR. Glavni pokretači troškovne isplativosti u modelu uključuju pretpostavke o promjeni doze lanadelumaba i korisnost načina primjene. **Korištenjem NCPE-ovog prilagođenog osnovnog slučaja, analiza scenarija u kojoj svi pacijenti s lanadelumabom ostaju na režimu doziranja od 300 mg svaka dva tjedna do smrti ili prekida liječenja rezultira ICER-om od 5.585.527 EUR po QALY-u.**

NCPE smatra da bi 35%-tno smanjenje cijene približilo procjenu troškovne isplativosti prema pragu od 45.000 EUR/QALY, međutim to je u velikoj mjeri uvjetovano udjelom pacijenata koji prelaze na doziranje od četiri tjedna (50,9%).

Utjecaj lanadelumaba na proračun

Tvrtka podnositelj zahtjeva je zatražila povrat sredstava prema Sporazumu o visokotehnološkim lijekovima (engl. High Tech Drug Arrangement). Veletrgovačka cijana po pakiranju za jednu bočicu od 300 mg iznosi 14.166 eura. Trošak akvizicije lijeka* za lanadelumab se procjenjuje na 379.565 eura (471.368 eura, uključujući PDV) ili 190.154 eura (236.056 eura, uključujući PDV) po pacijentu godišnje, ovisno o shemi doziranja, tj. svaka dva tjedna ili svaka četiri tjedna.

Podnositelj zahtjeva je procijenio da 14 pacijenata u Irskoj ispunjava uvjete za liječenje. Ti bi se pacijenti mogli liječiti lanadelumabom ili C1-INH. Prema predviđanju tvrtke podnositelja zahtjeva, utemeljenom na tržišnom udjelu, od strane strane NCPE prilagođeni kumulativni neto proračunski učinak tijekom prvih pet godina iznosi približno 11,3 milijuna eura za lanadelumab, povećavajući se na 15,6 milijuna eura pod pretpostavkom da svi pacijenti koji primaju lanadelumab ostanu na shemi doziranja svaka dva tjedna. Te bi brojke mogle biti podcijenjene jer se, u skladu s licenciranom indikacijom, lanadelumab može koristiti u svih pacijenata koji ispunjavaju uvjete.

*procjena proizvođačke cijene lijeka za veletrgovce ili izravne kupce, ne uključuje popuste ili rabate.

Podnesci pacijenta

Podnesci pacijenata nisu zaprimljeni tijekom ove procjene.

Zaključak

Nakon procjene raspoloživih dokaza, NCPE preporučuje da se lanadelumab **ne uzima u obzir za nadoknadu troškova**, osim ako se troškovna isplativost može poboljšati u odnosu na postojeća liječenja.

Liječenje HAE

Lijekovi za HAE mogu se svrstati u terapije “na zahtjev”, koje se uzimaju tijekom napadaja kako bi se smanjila ozbiljnost simptoma angioedema i što brže riješilo simptome; kratkotrajna (ili periproceduralna) profilaksa poduzeta prije aktivnosti za koje je poznato da izazivaju napadaje; i dugoročna profilaksa napadaja kako bi se smanjio teret bolesti. Liječenje HAE je skupo; lijekovi za terapiju na zahtjev koštaju od 5000 do više od 12.000 američkih dolara po napadaju liječenom u SAD-u, a liječenje lijekovima za dugotrajnu profilaksu može koštati više od 500.000 \$ godišnje.

Dugoročna troškovna učinkovitost

Analiza troška i učinkovitosti provedena je korištenjem Markovljevog modela uspoređujući tri lijeka odobrena za dugotrajnu profilaksu HAE-1/2 (Cinryze, Haegarda i lanadelumab) bez profilakse. U analizi se pretpostavilo da su pacijenti primali liječenje za sve umjerene i teške akutne napadaje. Ciljana populacija je odražavala ponderirani prosjek osnovnih karakteristika pacijenata iz tri ključna klinička ispitivanja za lijekove intervencije, s prosječnom dobi 39,6 godina, 68,4% žena, prosječnom težinom 88,8 kg (muškarci) i 76,4 kg (žene) i osnovnom stopom napadaja od 3,39 napadaja mjesečno. Markovljev model je obuhvaćao dva stanja: "živ s HAE" i "mrtav". Svaki ciklus modela je trajao mjesec dana, i pretpostavljeno je da se profilaktičke terapije primjenjuju doživotno. Za svaku intervenciju izračunat je broj napadaja u svakom ciklusu, vjerojatnost smrti s obzirom na broj napadaja u svakom ciklusu, preživljenje pacijenta, vrijeme provedeno "bez napadaja", kvaliteti prilagođeno preživljenje i troškovi zdravstvene zaštite. Za svaki napadaj praćena je i težina napadaja, anatomsko mjesto za teške napade (tj. grkljan i ne-grkljan), smrtnost zbog napadaja samo grkljana, posebne značajke napadaja i postavke liječenja (kuća, ambulanta, hitna služba, kao i ishodi poput posjeta hitnoj službi, hospitalizacija i povezani troškovi za svakoga od njih. U analizu scenarija uključeni su i neizravni troškovi produktivnosti (npr. propušteni posao ili škola) za akutne napadaje.

Učinak profilaktičkog liječenja na broj napadaja izveden je iz ključnih kliničkih ispitivanja i primijenjen kao proporcionalno smanjenje učestalosti napadaja. Podaci o ozbiljnosti napadaja izvučeni su iz multicentričnog registra pacijenata, a probitci od kvalitete života temeljili su se na europskim podacima zbog nedostatka američkih podataka. Nuspojave nisu bile uključene u model zbog nedostatka ozbiljnih nuspojava koje se mogu pripisati bilo kojoj od profilaktičkih terapija tijekom kliničkih ispitivanja. Ishodi su se zbrajali tijekom životnog horizonta za svaku intervenciju. Razlike u preživljenju, kvaliteti prilagođenom preživljavanju i troškovima između svake profilaktičke terapije i bez profilakse nisu korištene za izračunavanje inkrementalnih omjera troškova i učinkovitosti.

Za ovo je izvješće analiza osnovnog slučaja koristila perspektivu američkog zdravstvenog sustava s diskontnom stopom od 3% za troškove i zdravstvene ishode. Smatralo se da su svi pacijenti u skupini usporedbe imali pristup liječenju “na zahtjev” za akutne napadaje. Za liječenje “na zahtjev” izračunati su prosječni troškovi po napadaju u svakom okruženju liječenja kao trošak tih lijekova ponderiran s udjelom napadaja liječenih sa svakim lijekom u svakom liječenju. Tablice 8 i 9 prikazuju detalje troškova u modelu.

Dodatno, u model su uključeni troškovi primjene i praćenja i za profilaktičke terapiju i za terapiju “na zahtjev” za akutne napadaje, kao i troškovi korištenja zdravstvene zaštite za terapiju “na zahtjev” za akutne napadaje, uključujući i ne-fatalne napadaje grkljana. Konačno, iako ICER-ov modificirani okvir za procjenu ultra rijetkih stanja zahtijeva razmatranje analizu “ko-osnovnog” slučaja koji uzima u

obzir socijalnu perspektivu, socijalni troškovi HAE-1/2 su mali u odnosu na troškove zdravstvene zaštite, pa je stoga ova analiza uključena u scenarij.

Tablica 8: Ulazni podatci za troškove lijeka za dugoročnu profilaksu

Ime lijeka, oznaka doze, put primjene	Jedinica	4 najveće (Federal Supply* Schedule, FSS) cijena za pakovanje/dozu	Prosječna prodajna cijena (Average sales price, ASP**), jedinica/doza (lipanj, 2018)	Bazični slučaj Trajanje liječenja
Cinryze, 1000 IU dva puta tjedno, i.v.	500 IU	\$2,012	\$3,049	cjeloživotno
Heagarda, 60 IU/kg***, dva puta tjedno, s.c.	2000 IU 3000 IU	\$1,393 \$2,090	-	cjeloživotno
Lanadelumab, 300 mg svaka 2 tjedna, sc.	300 mg	\$16,520	-	cjeloživotno

*Federal Supply Schedule price, cijena od listopada, 2018.

**Average sales price, cijena od 13. lipnja 13, 2018, plus 9% marže (engl. markup) za primjenu u liječnikovoj ordinaciji, kućnoj infuziji i dnevnoj bolnici. Razlika između veleprodajne i maloprodajne cijene.

***Doziranje Haegarde se temelji na tjelesnoj težini, pa su korištene za spol- specifične raspodjele težine za izračun prosječnog broja potrebnih bočica od 2.000 IE i 3.000 IU, od svih mogućih kombinacija bočica, uzimajući u obzir rasipanje i odabir kombinacije bočica uz minimalni trošak.

Tablica 9. Ulazni troškovi za lijekove “na zahtjev” za akutne napadaje

	Berinert	Kalbitor	Firazyr	Ruconest
Shema doziranja	20 jedinica/kg	30 mg	30 mg	50 jedinica/kg
FSS po dozi	\$4.174	\$11,174	\$7,178	\$10,112
ASP po dozi	\$9,807	\$15,594	\$7,178	\$15,164
% zahtijeva extra dozu	1,9%	12%	12,7%	6,6%

Rezultati osnovnog slučaja

U osnovnom slučaju, dugotrajna profilaksa sa sva tri lijeka rezultirala je manjim brojem akutnih napadaja i većim QALY-em u usporedbi s dugoročnom profilaksom (Tablica 10 Rezultati osnovnog slučaja); međutim, poboljšanja su došla do troška, s povećanim omjerima troškovne učinkovitosti od 328 000 do 5 954 000 USD po QALY-u (Tablica 11. Inkrementalni rezultati u odnosu na “Bez profilakse” za osnovni slučaj). Nije bilo razlike u preživljavanju među strategijama, jer je smrt rijetka s odgovarajućim liječenjem HAE 1/2.

Tablica 10. Rezultati osnovnog slučaja

	Bez profilakse	Cinryze	Haegarda	Lanadelumab
Ukupni troškovi –US Health System Perspective	\$9.953.000	\$14,396,000	\$10,343,000	\$11,274,000
Troškovi profilaktičkih lijekova	\$0	\$9,469,000	\$8,897,000	\$9,970,000
Troškovi akutnog liječenja	\$9,953,000	\$4,927,000	\$1,446,000	\$1,304,000

Troškovi akutnog liječenja (lijekovi)	\$9,205,000	\$4,557,000	\$1,391,000	\$1,206,000
Troškovi akutnog liječenja (druge usluge)	\$748,000	\$370,000	\$55,000	\$98,000
Godine života	23.55	23.55	23.55	23.55
QALY	17.47	18.21	18.65	18.66
Broj napadaja	1,703	843	273	223

Tablica 11. Inkrementalni rezultati u odnosu na "Bez profilakse" za osnovni slučaj

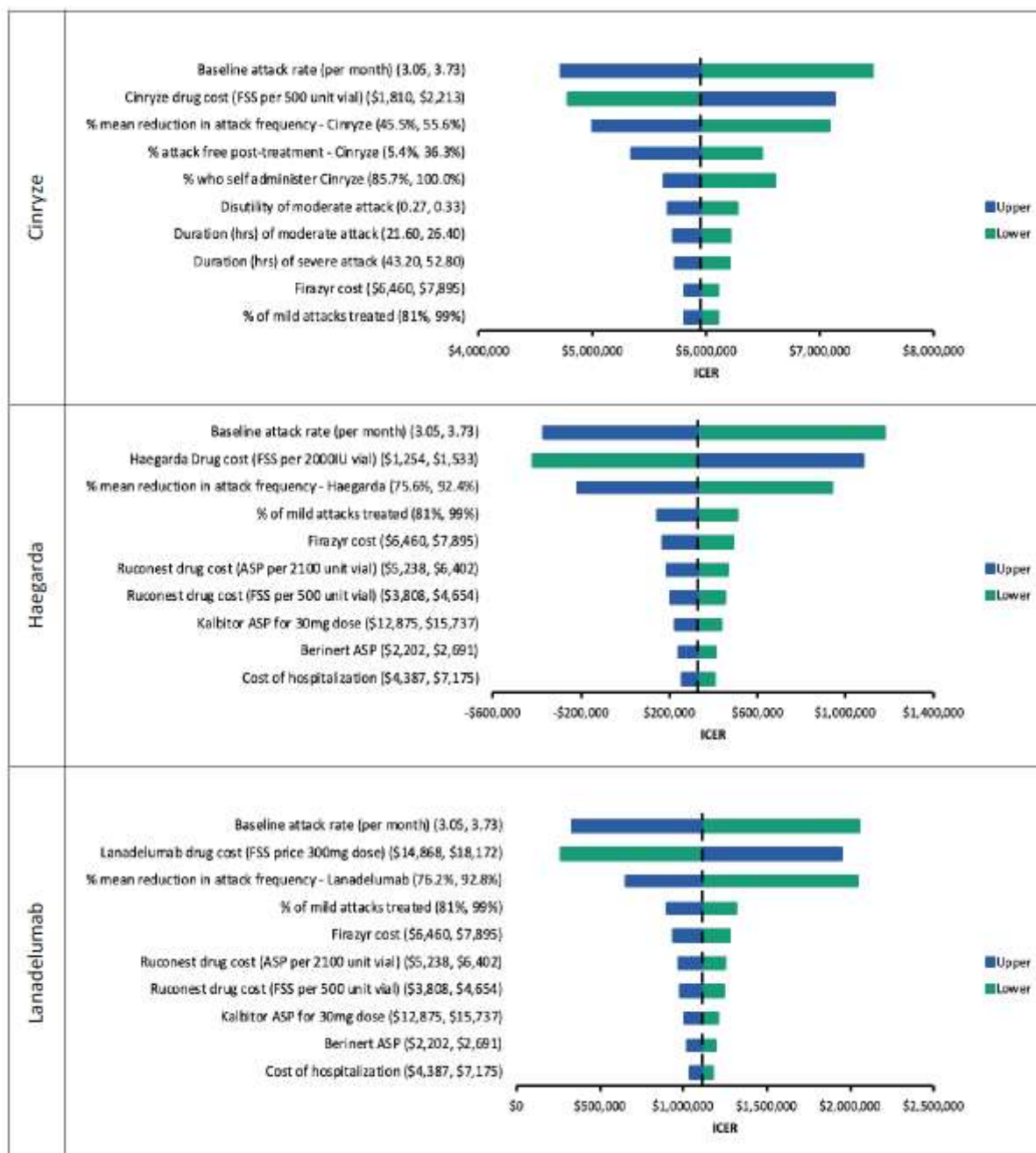
	Cinryze	Haegarda	Lanadelumab
Ukupni troškovi –US Health System Perspective	\$4,443,000	\$390,000	\$1,321,000
Troškovi profilaktičkih lijekova	\$9,469,000	\$8,897,000	\$9,970,000
Troškovi akutnog liječenja	\$5,026,000	-\$8,507,000	-\$8,648,000
Troškovi akutnog liječenja (lijekovi)	-\$4,648,000	-\$7,814,000	-\$7,999,000
Troškovi akutnog liječenja (druge usluge)	-\$378,000	-\$693,000	-\$650,000
Dobivene godine života	0.00	0.00	0.00
Postignut QALY	0.75	1.19	1.19
Izbjegnuto broj napadaja	860	1430	1480
ICER*- US Health System Perspective	\$5,954,000	\$328,000	\$1,108,000
\$/Izbjegnuti napadaj/ US Health System Perspective	\$5,168	\$273	\$892

ICER: inkrementalni omjer isplativosti

* Povećani omjeri isplativosti zaokruženi su na najbližih 1000 USD; inkrementalni omjeri troška i učinka zaokružuju se na najbližih 10.000 USD kada pređu milijun USD.

Analize osjetljivosti

Rezultati su bili osjetljivi na brojne parametre modela. U većini slučajeva su najveći utjecaj na inkrementalni omjer troškova i učinka imali troškovi akvizicije profilaktičkih lijekova, početna stopa napadaja i učinak liječenja (% prosječnog smanjenja učestalosti napadaja)(Slika 2). Uz to, vjerojatnost da su Haegarda i lanadelumab dostigli granice troška i učinka od 50.000 do 500.000 USD po QALY-u kretala se u rasponu od 30% do 62%, odnosno 3% do 14%. Cinryze niti u jednoj simulaciji nije dostigao granicu troška i učinka do 500 000 USD.



Slika 2. Usporedba Cinryze, Haegarda i Lanadelumaba u ICER-ovom modelu troška i učinka

Analize scenarija

Uzimajući modificiranu socijalnu (društvenu) perspektivu, ustanovili smo da se inkrementalni omjeri troška i učinka kreću od 216.000 USD za HAE 1/2 pacijente koji su primali Haegardu za dugotrajnu profilaksu do 5.852.000 USD za pacijente koji su primali Cinryze.

Za lanadelumab, označavanje na pakiranju sugerira da pacijenti koji ostanu bez napadaja šest mjeseci na lanadelumabu u dozi jednom svaka dva tjedna mogu razmotriti smanjenje na shemu doziranja jednom u svaka četiri tjedna. Modelirali smo ovu smanjenu učestalost doziranja među svim pacijentima bez napadaja koji su uzimali lanadelumab svaka dva tjedna i utvrdili da bi najmanje 75%

pacijenta trebalo prijeći na doziranje svaka četiri tjedna da bi lanadelumab bio isplativ pri granici spremnosti za plaćanje od 150 000 USD . Nadalje, lanadelumab bi postao dominantan (tj. niži troškovi i veći QALY) u odnosu na “Bez profilakse” kako iz perspektive zdravstvenog sustava, tako i iz modificirane socijalne perspektive, ako bi se oko 87% pacijenata bez napadaja prevelo s doziranja svaka dva tjedna na doziranje svaka četiri tjedna.

Analize granica isplativosti

Nađeno je da su potrebne relativno male promjene u početnoj mjesečnoj stopi napadaja da bi se dosegnule granice troška i učinka (isplativosti) od \$50 000 do \$500 000 po QALY-u (Tablica 12). Slično tome, izračunali smo granične cijene koje odgovaraju povećanim omjerima isplativosti od \$50 000 do \$500 000 po QALY-u i utvrdili da bi Cinryze i lanadelumab trebali imati znatno niže cijene od trenutne neto cijene po pakovanju da bi dosegnuli granice isplativosti (Tablica 13).

Tablica 12. Rezultati analize granica isplativosti kod početne stope napadaja

	Stopa napadaja do postignuća \$50 000 po QALY	Stopa napadaja do postignuća \$100 000 po QALY	Stopa napadaja do postignuća \$150 000 po QALY	Stopa napadaja do postignuća \$250 000 po QALY	Stopa napadaja do postignuća \$500 000 po QALY
Cinryze	5.99	5.95	5.92	5.84	5.66
Haegarda	3.52	3.52	3.52	3.52	3.52
Lanadelumab	3.87	3.87	3.87	3.87	3.87

Tablica 13. Cijene lijekova za dugoročnu profilaksu kako bi se dosegnuli troškovi po granici QALY-a

	Cijena na Listi lijekova	Neto cijena po pakovanju	Cijena kojom se postiže \$50 000 po QALY	Cijena kojom se postiže \$100 000 po QALY	Cijena kojom se postiže \$150 000 po QALY	Cijena kojom se postiže \$200 000 po QALY	Cijena kojom se postiže \$300 000 po QALY	Cijena kojom se postiže \$500 000 po QALY
Cinryze (500 IU)	\$2,759	\$2,012	\$1,096	\$1,104	\$1,112	\$1,120	\$1,137	\$1,169
Haegarda (2000 IU)	\$1,880	\$1,393	\$1,341	\$1,351	\$1,360	\$1,369	\$1,388	\$1,425
Lanadelumab (300 mg)	\$22,070	\$16,520	\$14,431	\$14,530	\$14,628	\$14,727	\$14,924	\$15,319

Provjera valjanosti modela

Provjera valjanosti modela slijedila je standardnu praksu na ovom području. Testirane su sve matematičke funkcije u modelu i provedene analize osjetljivosti s nulom i maksimalnim ulaznim vrijednostima. Nalazi iz modela su bili u skladu s očekivanjima. Nadalje, neovisni su stručnjaci testirali matematičke funkcije u modelu kao i specifične ulazne postavke i odgovarajuće izlazne podatke.

Sažetak i komentar

Profilaktičko liječenje za pacijente s HAE 1/2 poboljšava zdravstvene ishode smanjenjem broja akutnih napadaja. U analizama osnovnog slučaja, Cinryze (\$5.954.000 po QALY-u), Haegarda (\$328.000 po QALY-u) i lanadelumab (\$108.000 po QALY-u) daleko su **premašili granice isplativosti od \$100.000 do \$1.000 po QALY-u.**

Ukupna troškovna učinkovitost profilaktičkog liječenja ovisi o ravnoteži između troškova terapija koje se koriste za profilaksu i troškova liječenja "na zahtjev" koji se mogu izbjeći smanjenjem akutnih napadaja. Ovaj je učinak uvećan visokim troškovima i profilaktičkih terapija i terapija na zahtjev, kao i činjenicom da se pacijenti liječe tijekom preostalog života. Rezultati ekonomskog modeliranja su stoga vrlo osjetljivi na pretpostavke o varijablama kao što su osnovna stopa akutnih napadaja i vjerojatnost da će pacijenti s vremenom promijeniti shemu doziranja za profilaktičku terapiju.

Primjerice, troškovna učinkovitost profilaktičkog liječenja Haegardom je varirala od \$50 000 po QALY-u za pacijente s 3,52 akutna napadaja mjesečno do \$500 000 po QALY-u za pacijente s osnovnom razinom od 3,32 napadaja mjesečno. Slično tome, unatoč osnovnoj troškovnoj učinkovitosti lanadelumaba većoj od milijun američkih dolara po QALY-u, kada se on primjenjuje svaka dva tjedna i ako 86,7% pacijenata bez napadaja kroz šest mjeseci pređe na shemu doziranja svaka četiri tjedna, što se prema FDA „može razmotriti“, tada profilaktičko liječenje lanadelumabom postaje dominantno. (poboljšava ishode i čuva od troškova). Međutim, čini se da Cinryze vjerojatno nije isplativa kod uobičajenih granica u čitavom nizu pretpostavki.

Postoji nekoliko važnih ograničenja analize. Procjene dugoročne komparativne kliničke učinkovitosti profilakse su neizvjesne zbog nedostatka podataka o prirodnoj povijesti stopa napadaja tijekom života pacijenata te zbog male veličine uzorka i kratkog trajanja dostupnih kliničkih ispitivanja. Analiza je također ograničena neadekvatnim podacima i nedostatkom standarda kliničkih smjernica pomoću kojih bi se mogla procijeniti početna stopa napadaja za populacije pacijenata koje će se razmotriti za profilaktičku terapiju. Analiza je uspjela uhvatiti potencijal profilakse smanjenja težine naknadnih napadaja samo za Haegardu, jer slični podaci nisu bili dostupni za Cinryze ili lanadelumab. Stoga su provedene analize scenarija koje su pretpostavile da Cinryze i lanadelumab imaju sličan učinak na težinu bolesti. Analiza je otkrila samo skromne utjecaje na ukupne rezultate. Konačno, budući da nisu bili dostupni za SAD specifični podaci o probitcima i smrtnosti od HAE, korištene su procjene iz europskih studija. Ukratko, prema trenutnim cijenama lijekova, profilaktičko liječenje HAE 1/2 ne udovoljava tradicionalnim granicama troškovne učinkovitosti iz perspektive zdravstvenog sustava prema našim pretpostavkama osnovnog slučaja. Međutim, postoji značajna nesigurnost u ključnim pretpostavkama modela, što se pokazuje širokim varijacijama nalaza troškovne učinkovitosti u univarijantnim i multivarijabilnim analizama osjetljivosti.

6. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA (engl. Health Technology Assessment) publikacije

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019

Preporuke

1.1 Lanadelumab se preporučuje kao opcija za prevenciju ponavljajućih napadaja nasljednog angioedema kod osoba u dobi od **12 godina i starijih**, samo ako:

- ispunjavaju uvjete za preventivno liječenje inhibitorom C1-esteraze (C1-INH) u skladu s politikom ugovaranja usluga u National Health System (NHS) England, odnosno, imaju **2 ili više klinički značajna napadaja tjedno tijekom 8 tjedana** unatoč oralnoj preventivnoj terapiji ili je oralna terapija kontraindicirana ili se ne podnosi.
- najmanja učestalost doziranja lanadelumaba se koristi, u skladu sa Sažetkom opisa svojstava lijeka kada je stanje u stabilnoj fazi bez napadaja i
- **kada tvrtka proizvođač osigurava lanadelumab prema komercijalnom ugovoru.**

1.2. Ova preporuka nije namijenjena utjecaju na liječenje lanadelumabom započetom u NHS-u prije objavljivanja ovih smjernica. Pojedinci koji se liječe izvan ove preporuke mogu ga nastaviti bez promjene načina financiranja koji je bio na snazi prije objavljivanja ovih smjernica, sve dok oni i njihov NHS liječnik ga ne smatraju prikladnim prekinuti. Za mlade ljude bi ovu odluku trebali zajednički donijeti kliničar i mlada osoba ili njezini roditelji ili njegovatelji.

Odobrenje za stavljanje u promet lanadelumaba je široko i obuhvaća prevenciju ponavljajućih napadaja nasljednog angioedema. **Ne postoje dokazi iz kliničkih ispitivanja koji uspoređuju lanadelumab s dugotrajnom oralnom preventivnom terapijom, pa se on ne može koristiti umjesto te terapije.** Stoga tvrtka proizvođač želi da se lanadelumab koristi samo u osoba koje ispunjavaju uvjete za dugoročno preventivno liječenje s C1-INH u skladu s NHS –ovom politikom ugovaranja liječenja. Stoga su liječenja s C1-INH najprikladnija usporedba za pozicioniranje prijedloga tvrtke.

Dokazi iz randomiziranog kontroliranog ispitivanja sugeriraju da ljudi koji se liječe lanadelumabom imaju manje napadaja HEA u usporedbi s placebo. Postoje podaci koji neizravno uspoređuju lanadelumab s C1-INH.

Lanadelumab **ne udovoljava NICE -ovim kriterijima za liječenjem koje produžuje život na njegovom kraju.** U skladu sa njegovim Sažetkom opisa svojstava lijeka, niža učestalost doziranja lanadelumaba (jednom u 4 tjedna) se može koristiti ukoliko je stanje u stabilnoj fazi bez napadaja. No, nema dokaza iz kliničkih ispitivanja o prelasku na ovu nižu učestalost doziranja lijeka i udio pacijenata za koji se pretpostavlja da može prijeći na takvo liječenje ima velik utjecaj na procjene troškovne učinkovitosti. Iako su sve procjene troškovne učinkovitosti lanadelumaba u usporedbi s C1-INH nesigurne, većina je u rasponu koji NICE obično smatra **prihvatljivom upotrebom resursa NHS-a.** Stoga se lanadelumab preporučuje samo osobama koje ispunjavaju uvjete za dugoročno preventivno liječenje s C1-INH u skladu NHS-ovom politikom ugovaranja. Najmanja učestalost doziranja lanadelumaba treba koristiti u skladu sa Sažetkom opisa svojstava lijeka, kada je stanje u stabilnoj fazi bez napadaja.

Postoji **nezadovoljena potreba** (engl. unmet need) za učinkovitijim opcijama liječenja u ovom stanju.

CADTH CANADIAN DRUG EXPERT REVIEW COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION, 2016

Preporuke

The CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) preporučuje nadoknadu troškova za lanadelumab u rutinskoj prevenciju napadaja nasljednog angioedema (HAE) samo ako su ispunjeni sljedeći uvjeti.

Uvjeti za nadoknadu troškova

Početni kriteriji

1. Pacijent ima najmanje 12 godina.
2. Dijagnozu HAE tipa I ili II postavio je liječnik specijalist koji ima iskustva u dijagnosticiranju HAE.
3. Pacijent je doživio najmanje tri HAE napadaja unutar bilo kojeg 4-tjednog razdoblja prije početka terapije lanadelumabom koji su zahtijevali akutno injekcijsko liječenje.

Kriteriji za nastavak liječenja

1. Procjena odgovora na liječenje treba biti provedena tri mjeseca nakon početka liječenja lanadelumabom.
2. Odgovor na liječenje se definira kao smanjenje broja HAE napadaja za koje je korišteno akutno injekcijsko liječenje u prva tri uvodna mjeseca liječenja lanadelumabom u usporedbi sa stopom napadaja uočenih prije početka liječenja lanadelumabom.
3. Nakon početne tromjesečne procjene, kontinuiran odgovor bolesnika na lanadelumab treba procijeniti svakih šest mjeseci.
4. Kontinuirani odgovor je definiran kao izostanak povećavanja broja HAE napadaja za koje je primjenjeno akutno injekcijsko liječenje u usporedbi s brojem napadaja opaženih prije početka liječenja lanadelumabom.

Kriteriji za prekid liječenja

1. Liječenje lanadelumabom treba prekinuti u pacijenata s neadekvatnom reakcijom ili koji pokazuju gubitak odgovora, definiran kako slijedi:
 - 1.1 Neadekvatan odgovor: Nema smanjenja broja HAE napadaja za koje je primljeno akutno injekcijsko liječenje u prva tri mjeseca liječenje lanadelumabom.
 - 1.2 Gubitak odgovora: Povećanje uočenog broja HAE napadaja za koje je primljeno akutno injekcijsko liječenje prije započinjanja liječenja lanadelumabom.

Uvjeti propisivanja lijeka

1. Pacijent mora biti pod nadzorom stručnjaka s iskustvom u dijagnostici i liječenju pacijenata s angioedemom.
2. Lanadelumab se ne smije koristiti u kombinaciji s drugim lijekovima koji se koriste za dugoročno profilaktičko liječenje angioedema (npr. C1-INH).

3. Doza lanadelumaba ne smije se povećavati na više od 300 mg svaka dva tjedna (q.2.w.) u slučajevima neadekvatnog odgovora ili gubitka odgovora.

Uvjeti određivanja cijene

1. Snižena cijena.

The Scottish Medicines Consortium (SMC), 2019

Savjet

nakon potpunog podnošenja prijave lijeka od strane proizvođača koju je bio procijenjen u skladu s postupkom za lijekove siročad (engl. orphan drug), lanadelumab (Takhzyro®) je prihvaćen je za **ograničenu upotrebu** unutar NHS Scotland.

Indikacija: Za rutinsku prevenciju ponavljajućih napadaja nasljednog angioedema (HAE) u bolesnika u dobi od 12 godina i starijih.

Ograničenje: **pacijenti s HAE tipom I ili II, koji bi inače bili razmotreni za dugotrajno profilaktičko liječenje inhibitorom C1-esteraze.**

U studiji faze III u pacijenata s HAE, lanadelumab je smanjio stopu napadaja angioedema u usporedbi s placebo.

Ovaj se savjet primjenjuje **samo u kontekstu odobrenog ugovora iz Pristupne sheme za pacijenta*** unutar NHS Scotland (**Patient Access Scheme, PAS**) u kojem su iznijeti rezultati troškovne učinkovitosti na kojima se temelji odluka, ili cijene s liste koja je jednaka ili niža.

Ovaj savjet uzima u obzir stavove sa sastanka pacijenata i kliničara (Patient and Clinician Engagement, PACE).

*povjerljivi sporazum o cijeni koji predlaže farmaceutska tvrtka kako bi pacijentima omogućila pristup lijekovima ili drugim liječenjima koji se u normalnim okolnostima ne mogu smatrati troškovno isplativima. U nekim su oblicima poznati kao sheme „podjele rizika“ ili „popusta“. Omogućuju farmaceutskim tvrtkama da zadrže kontrolu nad cjenama između zemalja, ali u principu i olakšavaju ponovna pregovaranja o popustu ako se ukaže potreba.

7. Zaključak

Klinička učinkovitost

Tvrtka koja je podnijela zahtjev za procjenom lijeka je zatražila da se lanadelumab razmotri za upotrebu u pacijenata s HAE tipom I ili II koji bi inače bili razmotreni za dugoročnu profilaksu liječenjem inhibitorom C1-esteraze.

Prema odobrenom Sažetku opisa svojstava lijeka, preporučena početna doza iznosi 300 mg lanadelumaba svaka 2 tjedna. U pacijenata koji su uz terapiju postojano bez napadaja **može se razmotriti smanjenje doze lanadelumaba na 300 mg svaka 4 tjedna**, a osobito u pacijenata male tjelesne težine.

Glede dokaza iz kliničkih studija, postoji značajna klinička i metodološka heterogenost u glavnim studijama HELP-03 i CHANGE, koja uključuje različiti dizajn studija (paralelna nasuprot ukrštena (engl. crossover), trajanje liječenja (26 tjedana vs. 12 tjedana), kriterije uključivanja (npr. jedan vs. dva HAE napadaja na mjesec), protokole za terapiju spašavanja (engl. rescue therapy), istodobnu primjenu dugotrajne profilaktičke terapije (engl. long term profilactic therapy, LTP), izuzeću potencijalno relevantnih lijekova usporedbe (npr. sc. C1-INH)..

Izravne studije usporedbe (head-to-head studies) lanadelumaba s lijekovima usporedbe nisu napravljene. Prema NICE, rezultati studije HELP-03 su pokazali da su i visoka i niska učestalost doziranja lanadelumaba statistički značajno smanjile srednje mjesečne stope napadaja u usporedbi s placebo, za 87%, odnosno 73% ($p < 0,001$). Indirektna usporedba liječenja napravljena od strane tvrtke proizvođača je pokazala da su obje učestalosti doziranja lanadelumaba (2 vs 4 tjedna) imale nižu srednju stopu napadaja u odnosu na C1-INH (iako su točni podaci povjerljivi). Zaključno je lanadelumab klinički učinkovit u usporedbi s C1-INH.

Lanadelumab ne udovoljava NICE kriterijima prema kojima bi se mogao smatrati liječenjem na kraju (engl. end of life treatment). Iz kliničkih ispitivanja ne proizlaze dokazi o prelasku pacijenata s doziranja 300 mg jednom svaka 2 tjedna na nižu učestalost doziranja od svaka 4 tjedna. **Nema dugoročnih dokaza o primjeni lanadelumaba s nižom učestalosti doziranja.** Postoji nesigurnost vezana uz dugotrajnu primjene lanadelumaba kod niske učestalosti doziranja (svaka 2 tjedna), jer studija HELP-04 nije sadržavala tu dozu.

Upravo udio pacijenata za koji se pretpostavlja da će prijeći na tu nižu učestalost doziranja ima velik utjecaj na procjene troškovne učinkovitosti. Procjene troškovne učinkovitosti lanadelumaba u usporedbi s C1-INH su nesigurne ali ih je većina u rasponu koji NICE obično smatra prihvatljivom uporabom resursa NHS-a. Stoga se lanadelumab preporučuje samo pacijentima koji ispunjavaju uvjete za dugoročno preventivno liječenje s C1-INH u skladu s politikom odobravanja lijekova NHS England. Tvrtka je sklopila komercijalni ugovor prema kojem je lanadelumab učinila dostupnim NHS-u s popustom. Veličina popusta je komercijalno povjerljiva.

Vjerojatno je za pretpostaviti da će ljudi koji prekinu liječenje lanadelumabom započeti liječenje s C1-INH, a oni koji se liječe s C1-INH, će ga nastaviti koristiti cijeli život

Kontinuirani učinak liječenja lanadelumabom klinički vjerojatan za većinu ljudi, ali se kod malog dijela odgovor može izgubiti. (5-10%)

Sigurnost

Najčešće prijavljene nuspojave na lanadelumab bile su reakcije na mjestu injekcije, uključujući bol, eritem i modrice na mjestu injekcije. Sveukupno, klinički stručnjaci s kojima se savjetovao CADTH ukazali su da nuspojave povezane s lanadelumabom nisu zabrinjavajuće i slične su onima povezanim s drugim liječenjima koja se trenutno koriste kao dugoročna profilaktička terapija za pacijente s HAE.

Privremena analiza otvorenog produženog ispitivanja, HELP-04, pokazuje da se stope incidencije za nuspojave povezane s liječenjem ne povećavaju s vremenom te da nisu utvrđene daljnje nuspojave s produljenom izloženošću.

Pacijenti i Kvaliteta života povezana sa zdravljem (HRQoL)

Međutim, u svom doprinosu CADTH-u, pacijenti su **izrazili sklonost liječenju koje se primjenjuje supkutano u usporedbi s intravenskim liječenjem** jer su prikladniji i imaju manje nuspojava povezanih s primjenom. Ovo iskustvo pacijenata podržali su klinički stručnjaci s kojima se savjetovao CADTH, koji su također primijetili da sc. primjena može ublažiti štetne nuspojave povezane s dugotrajnom i.v. primjenom.

Postoji **nezadovoljena potreba** (engl. unmet need) za učinkovitijim opcijama liječenja u ovom stanju.

Patient and clinician engagement, PACE Nepredvidivost akutnih napadaja je glavni izvor tjeskobe kod pacijenata s HAE i redovito ometa svakodnevni život. U ovom okruženju postoji **nezadovoljena potreba** jer jedini pripravak inhibitora C1 esteraze koji je licenciran za profilaktičko liječenje HEA ima ograničenja: intravenske infuzije dva puta tjedno su naporne ili su čak i neizvedive za neke pacijente, a to je proizvod iz krvi i stoga povezan s malim teoretskim rizikom od prenošenja virusa krvlju. Uz to, inhibitori C1 esteraze dobiveni iz plazme sve su više izloženi riziku od nepredvidivih nestašica u svijetu, što pacijente može ostaviti bez profilaktičkog liječenja. Pozitivan je utjecaj lijeka na kvalitetu života pacijenata, članova obitelji i njegovatelja. Bolja kontrola napadaja bi pacijentima omogućila da budu samostalniji, ne izostaju s posla ili obrazovanja i ispunjavaju roditeljske i druge odgovornosti.

PACE zaključuje da iako su rezultati studija obećavajući, priznato je da **su trajnost odgovora na liječenje i dugoročna sigurnost** u ovoj fazi nepoznati.

The Scottish Medicines Consortium (SMC), 2019 Kvaliteta života povezana sa zdravljem (HRQoL) procijenjena je pomoću upitnika Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL). Upitnik pacijent sam popunjava, a ocjene se kreću od 0 do 100. Niži rezultat ukazuje na manje pogoršanje, a time i na veću kvalitetu života. Razlika u rezultatu testa od 6 bila je ocijenjena klinički značajnom. Tijekom 26-tjednog razdoblja liječenja, pacijenti liječeni lanadelumabom doživjeli su klinički značajna poboljšanja AE-QoL u usporedbi s placebo. Više pacijenata u skupini lanadelumaba 300 mg jednom svaka 2 tjedna (81%) i 300 mg jednom svaka 4 tjedna (63%) postiglo je minimalno klinički važnu razliku u ukupnoj ocjeni kvalitete života u usporedbi s placebo (37%).

Troškovi (za detalje pogledati 5.2. Sažetak publikacija ekonomskih analiza)

NICE: Tvrtka je podnijela tranzicijski model na razini kohorte s 2 zdravstvena stanja: živ i mrtav. Zdravstveno stanje "živ" podijeljeno je na razdoblje bez napadaja i razdoblje s napadajima. Model je

koristio prosječno trajanje napadaja za procjenu vremena provedenog u napadaju i razdoblje napadaja u svakom ciklusu. Povjerenstvo je shvatilo da se u osnovnom slučaju tvrtke nije izričito modelirala ozbiljnost napadaja, već da se je primijenila pojedinačna nekorisnost (npr. nuspojave, neprikladnost primjene, engl. disutility) lijeka i trošak liječenja po napadaju kako bi se izrazila težina tipičnog napadaja. Model je koristio podatke iz cjelokupne populacije HELP-03. Odbor je podsjetio da smatra da se populacija studije može generalizirati na ljude koji će se liječiti u NHS-u. Primijećeno je da model nije sadržavao korist preživljavanja od lanadelumaba u usporedbi s C1-INH. Model tvrtke je prihvatljiv za donošenje odluka, premda bi se neizravna usporedba liječenja trebala koristiti za modeliranje relativne učinkovitosti.

NHS Scotland: Trošak usporedbe sastojao se je od prosjeka troškova nabave fiksne doze Cinryze® i doze na osnovu tjelesne mase Berinert-a®, ponderiranih na temelju podataka bolničke revizije iz 2018. godine kojima su procijenjeni obrasci propisivanja liječenja nasljednog angioedema u Škotskoj. Pretpostavljeno je da je učestalost doziranja jednaka prosječnom trajanju doziranja navedenom u Sažetku opisa svojstava lijeka Cinryze® (3,5 dana). Pretpostavljalo se kako će se učestalost doziranja lanadelumaba nakon šest mjeseci za većinu pacijenata smanjiti na primjenu jednom u 4 tjedna, što je temeljeno na udjelu pacijenata koji su u ovoj točki u studiji HELP-03 bili bez napadaja. Za oba liječenja su pretpostavljeni dodatni troškovi osposobljavanja pacijenata za samoprimjenu, a troškovi zbrinjavanja akutnih napadaja su uključeni na temelju protokola liječenja u HELP-03 (za lanadelumab) i pretpostavljene škotske kliničke prakse (za inhibitore C1 esteraze).

Inkrementalni (rastući) omjeri troškovne isplativosti (engl. incremental cost-effectiveness ratios, ICER) s uključenom Pristupnom shemom za pacijenta (PAS): Većina promjena u dodatnim troškovima nastala je ili zbog troškova dugoročne profilakse ili liječenja napadaja, dok je većina dobitaka od kvaliteti prilagođenih godina života (QALY) rezultat dodatnog vremena provedenog bez napadaja, kao i koristi od supkutane u odnosu na intravensku primjenu.

Tvrtka je također, na zahtjev, pružila niz analiza scenarija vezanih uz troškove. Scenariji od posebne važnosti sažeti su u Tablici 7, ali svi pokazuju da je rezultat ostao dominantan (lanadelumab je jeftiniji i učinkovitiji).

Tablica 7: Analiza scenarija vezanih uz troškove (s PAS)

	Opis	ICER
12	Korištenje rezultata NMA i za intervenciju i za lijek usporedbe	Dominantan
13	58,5% pacijenata smanjilo je dozu na 300 mg jednom u 4 tjedna (temeljeno na log-normalnoj ekstrapolaciji)	Dominantan
14	Konzistentno zbrinjavanje akutnih napadaja	Dominantan
15	Isključivanje inhibitora C1 esteraze smatra se jednakim lanadelumabu	Dominantan
16	Učestalost doziranja inhibitora C1 esteraze jednom svaka 4 dana	Dominantan
17	Upotreba fiksne doze Berinetr®-a (1000 IU)	Dominantan
18	Usporedba u paru s Berinertom® (20 IU / kg)	
19	Usporedba u paru s Cinryze® (1000 IU)	Dominantan
20	Skraćeni (10-godišnji) vremenski horizont	Dominantan
21	Kombinirani scenarij: - Izmijenjeni udio pacijenata koji primaju Berinert (67%)	Dominantan

	vs. Cinryze (33%) PLUS - Scenariji 1-4	
22	Kombinirani scenarij B: Kao prema analizi osjetljivosti 10, s usporedbom u paru s Berinert®-om (20 IU/kg)	Dominantan

Unatoč cijelom nizu ograničenja vezanim uz ekonomski model, budući je lanadelumab lijek siročé, SMC može prihvatiti veću nesigurnost u ekonomskom slučaju.

SMC nije u mogućnosti objaviti **utjecaj na proračun s PAS-om i procjene broja pacijenata** zbog povjerljivih komercijalnih pitanja. Obrazac utjecaja na proračun daje se u povjerenju zdravstvenim odborima NHS-a kako bi im se omogućilo procjenjivanje predviđenog proračuna s PAS-om.

NCPE Analita troška I probitka (engl- Cost-utilities) tijekom svakog ciklusa se izračunavaju kao ponderirani prosjek probitaka "bez napadaja" i probitaka "napadaj", ovisno o duljini vremena provedenog u napadaju u svakom ciklusu. I u osnovnom slučaju tvrtke podnositelja zahtjeva i u NCPE-ovom prilagođenom osnovnom slučaju, probitak "primjena" čini približno 68% dobitka u QALY-ima povezanim s lanadelumabom u odnosu na u QALY-ima povezanim s lanadelumabom u odnosu na C1-INH. Uključena je upotreba zdravstvenih resursa povezana sa zbrinjavanjem akutnih napadaja i nuspojava.

Inkrementalni omjer isplativosti (ICER) za NCPE-ov prilagođeni osnovni slučaj iznosio je 2.887.679 EUR po QALY-u (dodatni troškovi 1.817.706 EUR; inkrementalni QALY-ji 0,63). ICER za osnovni slučaj podnositelja zahtjeva iznosio je 1.481.257 eura po QALY-u. Korištenjem osnovnog slučaja prilagođenog od strane NCPE, vjerojatnost isplativosti iznosi 0% na 20.000 EUR odnosno na 45.000 EUR. Glavni pokretači troškovne isplativosti u modelu uključuju pretpostavke o promjeni doze lanadelumaba i korisnost načina primjene. **Korištenjem NCPE-ovog prilagođenog osnovnog slučaja, analiza scenarija u kojoj svi pacijenti s lanadelumabom ostaju na režimu doziranja od 300 mg svaka dva tjedna do smrti ili prekida liječenja rezultira ICER-om od 5.585.527 EUR po QALY-u.**

NCPE smatra da bi 35%-tno smanjenje cijene približilo procjenu troškovne isplativosti prema pragu od 45.000 EUR/QALY, međutim to je u velikoj mjeri uvjetovano udjelom pacijenata koji prelaze na doziranje od četiri tjedna (50,9%). Nakon procjene raspoloživih dokaza, NCPE preporučuje da se lanadelumab **ne uzima u obzir za nadoknadu troškova**, osim ako se troškovna isplativost može poboljšati u odnosu na postojeća liječenja.

The Institute for Clinical and Economic Review (ICER), Sjedinjene Američke Države/ California Technology Assessment Forum (CTAF) – a core program of ICER, 2018

Analiza troška i učinkovitosti provedena je korištenjem Markovljevog modela uspoređujući tri lijeka odobrena za dugotrajnu profilaksu HAE-1/2 (Cinryze, Haegarda i lanadelumab) bez profilakse.

Rezultati osnovnog slučaja

U osnovnom slučaju, dugotrajna profilaksa sa sva tri lijeka rezultirala je manjim brojem akutnih napadaja i većim QALY-em u usporedbi s dugoročnom profilaksom (Tablica 10 Rezultati osnovnog slučaja); međutim, poboljšanja su došla do troška, s povećanim omjerima troškovne učinkovitosti od 328 000 do 5 954 000 USD po QALY-u (Tablica 11. Inkrementalni rezultati u odnosu na "Bez

profilakse" za osnovni slučaj). Nije bilo razlike u preživljavanju među strategijama, jer je smrt rijetka s odgovarajućim liječenjem HAE 1/2.

Tablica 10. Rezultati osnovnog slučaja

	Bez profilakse	Cinryze	Haegarda	Lanadelumab
Ukupni troškovi –US Health System Perspective	\$9.953.000	\$14,396,000	\$10,343,000	\$11,274,000
Troškovi profilaktičkih lijekova	\$0	\$9,469,000	\$8,897,000	\$9,970,000
Troškovi akutnog liječenja	\$9,953,000	\$4,927,000	\$1,446,000	\$1,304,000

Profilaktičko liječenje za pacijente s HAE 1/2 poboljšava zdravstvene ishode smanjenjem broja akutnih napadaja. U analizama osnovnog slučaja, Cinryze (\$5.954.000 po QALY-u), Haegarda (\$328.000 po QALY-u) i lanadelumab (\$.108.000 po QALY-u) daleko su **premašili granice isplativosti od \$100.000 do \$.000 po QALY-u.**

Rezultati ekonomskog modeliranja su stoga vrlo osjetljivi na pretpostavke o varijablama kao što su osnovna stopa akutnih napadaja i vjerojatnost da će pacijenti s vremenom promijeniti shemu doziranja za profilaktičku terapiju. Primjerice, troškovna učinkovitost profilaktičkog liječenja Haegardom je varirala od \$50 000 po QALY-u za pacijente s 3,52 akutna napadaja mjesečno do \$500 000 po QALY-u za pacijente s osnovnom razinom od 3,32 napadaja mjesečno. **Slično tome, unatoč osnovnoj troškovnoj učinkovitosti lanadelumaba većoj od milijun američkih dolara po QALY-u, kada se on primjenjuje svaka dva tjedna i ako 86,7% pacijenata bez napadaja kroz šest mjeseci pređe na shemu doziranja svaka četiri tjedna, što se prema FDA „može razmotriti”, tada profilaktičko liječenje lanadelumabom postaje dominantno.** (poboljšava ishode i čuva od troškova). Međutim, čini se da Cinryze vjerojatno nije isplativa kod uobičajenim granica u čitavom nizu pretpostavki.

8. Literatura

1. EMA/700432/2018 Committee for Medicinal Products for Human Use. (2018). *Takhzyro (lanadelumab). Summary of opinion (initial authorisation)* (Vol. 1, Issue October). https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-takhzyro_en.pdf
2. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), & Assessment. (2018). *Assessment Report - lanadelumab (Takhzyro)*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/takhzyro-epar-public-assessment-report_en.pdf
3. European Medicines Agency. (2020). *Takhzyro (lanadelumab). Sažetak opisa svojstava lijeka*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/takhzyro-epar-product-information_hr.pdf
4. European Medicines Agency. (2016). *Cinryze 500 IU prašak i otopalo za otopinu za injekciju Sažetak opisa svojstava lijeka*.
5. European Medicines Agency. (2013). *Firazyr 30 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki. sažetak opisa svojstava lijeka*.
6. European Medicines Agency. (2015). *Ruconest 2100 jedinica prašak za otopinu za injekciju*.
7. <https://medlineplus.gov/genetics/condition/hereditary-angioedema/#frequency>
8. <http://www.msud-prirucnici.placebo.hr/msud-prirucnik/imunologija-i-alergije/alergije-i-druge-preosjetljivosti/hereditarni-angioedem>
9. Stipić Marković A, Rožmanić V, Anić B, Aberle N, Račić G, Novak S i sur. SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE HEREDITARNOG ANGIOEDEMA. *Liječnički vjesnik* [Internet]. 2014 [pristupljeno 13.05.2021.];136(5-6):0-0. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/172600>
10. Craig T, Pürsün EA, B. K., & Bowen T, Boysen H, Farkas , Grumach A, Katelaris CH, Lockey R, Longhurst H, Lumry W, Magerl M, Martinez-Saguer I, Ritchie B, Nast A, Pawankar R, Zuraw B, M. M. (2012). WAO guideline for the management of hereditary angioedema. *World Allergy Organization Journal*, 5(12), 182–199. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e318279affa>
11. <https://emedicine.medscape.com/article/135604-overview#a2>
12. <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/drug-guide/immunomodulator-medications>
13. https://haei.org/resources/treatment/hae_treatment/
14. <https://www.rxlist.com/danocrine-drug.htm#dosage>
15. <https://emedicine.medscape.com/article/135604-treatment#d9>
16. Mendivil J et al. (2021). Indirect Comparison of Lanadelumab and Intravenous C1-INH Using Data from the HELP and CHANGE Studies: Bayesian and Frequentist Analyses. *Drugs in R and D*, 21(1), 113–121. <https://doi.org/10.1007/s40268-021-00337-4>.
17. P. Saharia, P. Soni, M. Chatterjee. PRO7 A NETWORK META-ANALYSIS COMPARING C1 AND KALLIKREIN INHIBITORS APPROVED FOR PROPHYLAXIS OF HEREDITARY ANGIOEDEMA IN THE UNITED STATES. *Value in Health*, Volume 22, Supplement 2, 2019, p S336.
18. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02093923?term=lanadelumab&cond=Hereditary+Angioedema&draw=2&rank=4>
19. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=lanadelumab+hereditary+angioedema>
20. Seidner, M. (2018). *Prophylaxis for Hereditary Angioedema with Lanadelumab and C1 Inhibitors: Effectiveness and Value Draft Evidence Report Prepared for*. <http://www.icer-review.org/about/support/>.
21. Agboola, F., Lubinga, S., Carlson, J., Lin, G. A., Dreitlein, W. B., & Pearson, S. D. (2019). *The Effectiveness and Value of Lanadelumab and C1 Esterase Inhibitors for Prophylaxis of*

- Hereditary Angioedema Attacks. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 25(2), 143–148. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2019.25.2.143>
22. The National Institute for Health and Care Excellence. (2019). Lanadelumab for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema - Technology appraisal guidance [TA606]. October. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta606/resources/lanadelumab-for-preventing-recurrent-attacks-of-hereditary-angioedema-pdf-82608899683525>
 23. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). (2020). CADTH COMMON DRUG REVIEW Clinical Review Report. Lanadelumab (Takhzyro) (Shire Pharma Canada ULC) (Issue January). <https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/sr0618-takhzyro-clinical-review-report.pdf>
 24. Scottish Medicines, C. (2019). Lanadelumab 300mg solution for injection (Takhzyro®). SMC2206 (Issue December). <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4947/lanadelumab-takhzyro-final-november-2019-for-website.pdf>
 25. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). (2020). Pharmacoeconomic Review Report - Lanadelumab (Issue January). <https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/sr0618-takhzyro-pharmacoeconomic-review-report.pdf>
 26. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). (2019). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final): Lanadelumab (Takhzyro-Shire Pharma Canada ULC) (Issue November). [https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0618 Takhzyro - CDEC Final Recommendation November 22%2C 2019_for posting.pdf](https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0618_Takhzyro_-_CDEC_Final_Recommendation_November_22%2C_2019_for_posting.pdf)
 27. National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE). (n.d.). Cost-effectiveness of lanadelumab (Takhzyro®) for the routine prevention of recurrent attacks of hereditary angioedema (HAE) in patients aged 12 years and older (Issue June 2020). <http://www.ncpe.ie/drugs/lanadelumab-takhzyro/>