

Sumár dôkazov lieku lanadelumab (Takhzyro) v prevencii záchvatov u pacientov s hereditárnym angioedémom

Návrh

Číslo žiadosti: 20071
ATC /SUKL: B06AC05/9987C
OPS: L03

Odporúčania

Dátum poslednej aktualizácie: 3.2.2021
Autor: MUDr. Matej Palenčár
Kontroloval: MA. Michal Staňák, Dr.phil, AKC
Účel dokumentu: podklad pre kategorizačnú komisiu

Zdravotný problém

Hereditárny, vrodený angioedém (HAE) je autozomálne dominantne dedičné ochorenie. Je charakterizované recidivujúcimi záchvatmi, ktoré sa prejavujú náhle vzniknutými masívnymi opuchmi kože a slizníc. Takýto záchvat dosahuje maximum počas niekoľkých hodín a ustupuje spontánne do 1 – 4 dní. Ojedinele môžu symptómy trvať viac ako 5 dní. Absentuje výsev či opuch na iných častiach tela a nie je pociťované ani svrbenie. Opuch nereaguje na liečbu antihistaminikami a na celkovú aplikáciu kortikoidov len nedostatočne. HAE je často lokalizovaný na perách, viečkach, krku, horných končatinách, genitáliách, ale vyskytujú sa aj opuchy sliznice tráviaceho a močového traktu. Opuchy jazyka a krku sú obzvlášť závažnými stavmi.

Angioedém pri HAE vzniká poruchou regulácie v kaskáde zápalovej reakcie. Existujú tri podtypy HAE.

HAE I. Porucha produkcie inhibitora proteínu C1 (C1 INH, C1 je zložka komplementu)

HAE II. Porucha funkcie C1 INH

HAE III. Porucha génov pre koagulačný faktor XII

Všetky podtypy sú spojené s nadmernou produkciou bradykinínu (BK), ktorý sprostredkuje presun tekutín extravazálne a teda tvorbu opuchu [1].

Z prvých výstupov zo Slovenského národného registra pre HEA z r. 2018 bolo identifikovaných 115 pacientov, z toho 94 žijúcich. Podľa dát ku dňu 31.12.2019 bolo registrovaných 125 pacientov, z toho 22 bolo mŕtvych, 88 živých a o 16 sa nepodarilo zistiť ich vitálny status [2].

V ČR bolo r. 2014 liečených 172 pacientov a predpokladá sa, že je to približne polovica predpokladanej prevalencie [3].

Podľa indikácia v slovenskom podaní má byť lanadelumab (LAN) hradený v rutinej prevencii opakujúcich sa záchvatov HEA u pacientov vo veku 12 a viac rokov, ktorí aj napriek primeranej liečbe androgénmi na túto liečbu neodpovedali (alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba kontraindikovaná) a mali za posledných 12 mesiacov aspoň 10 zdokumentovaných záchvatov. Liečba má zostať hradenou, pokiaľ dôjde k minimálne 50 % redukcii počtu záchvatov za 12 mesiacov. Populácia v registračnej štúdii sa mierne odlišuje, zahŕňa pacientov od 12 rokov, ktorí mali minimálne 1 potvrdený záchvat HAE za 4 týždne. Každá zo sledovaných HTA agentúr, ktorá vydala odporúčanie zadefinovala populáciu odlišne, ako je v slovenskom podaní a v štúdii. SMC a CADTH ju obmedzovali na podávanie iba pri HAE I a II.

Opis intervencie a komparátorov

LAN je plne humánna monoklonálna protilátka (IgG1/ κ -ľahký reťazec). LAN má inhibovať proteolytickú aktivitu aktívneho plazmatického kalikreínu. Zvýšená aktivita plazmatického kalikreínu má viesť u pacientov s HAE k angioedémovým záchvatom prostredníctvom proteolýzy kininogénu s vysokou molekulovou hmotnosťou (high-molecular-weight-kininogen - HMWK), ktorou vzniká štiepený HMWK (cleaved HMWK - cHMWK) a bradykinín. LAN má zabezpečovať nepretržitú kontrolu aktivity plazmatického kalikreínu a tým obmedzovať tvorbu bradykinínu u pacientov s HAE [4].

Podľa odporúčaní Svetovej organizácie pre alergiu (WAO) a Európskej akadémie pre alergiu a klinickú imunológiu (EAACI) by dlhodobá prevencia mala byť zvážená u pacientov, ktorí čelia okolnostiam, ktoré sú spojené s vyššou aktivitou choroby. Prehodnotenie jej indikácie by malo prebehnúť pri každej návšteve lekára, záťaž chorobou a pacientove preferencie by mali byť brané do úvahy. V 1. línii sú odporúčané C1-inhibítory, v 2. línii sú navrhované androgény (napr. danazol) [5].

C1-inhibítory na Slovensku dostupné sú deriváty z plazmy Berinert a Cinryze. Cinryze má indikáciu v SPC na dlhodobú prevenciu HEA. Na Slovensku nie je kategorizovaný. Podáva sa vnútro žilne (IV), každé 3-4 dni. Medzi androgénmi je na Slovensku danazol, ktorý je explicitne zmieňovaný v odporúčaní, ale nemá v SPC túto indikáciu. Je teda používaný off-label. Androgény majú široké spektrum nežiadúcich účinkov – anabolický efekt, androgenizácia a množstvo liekových interakcií. V prevencii sa používa off-label aj kyselina tranexamová (Exacyl), na Slovensku neregistrovaná a aj jej použitie v tejto indikácii je off-label [6].

LAN získal schválenie od EMA 12/2018 a od FDA 8/2018 v indikácii prevencie opakovania záchvatov HEA u pacientov vo veku 12 rokov a starších. Liek je oboma agentúrami označený za orphan (zriedkavejšie, ako 5 na 10 000 pre EMA, menej ak 200 000 pacientov v USA). Podanie na Slovensku je v súlade s indikáciou schválenou EMA a FDA. Je zúžená zaradením do 2. línie za androgénnu liečbu.

Metóda

Cieľom tejto analýzy bolo zistiť závery medzinárodných HTA agentúr (NICE, CADTH, IQWiG, HAS, SMC) ohľadom úhrady a indikačných obmedzení pri liečbe lanadelumabom (Takhzyro) a predložiť ich ako podklad do diskusie pre kategorizačnú komisiu. Výsledky boli dohľadane ručne na stránkach relevantných agentúr a v registroch klinických štúdií.

Výsledky (sumár odporúčaní medzinárodných agentúr)

Báza primárnych dôkazov použitých v hodnoteniach zahraničných agentúr:

Štúdie HELP 03 a HELP 04 (NCT02586805, NCT02741596) sú multicentrické štúdie fázy 3 na pacientoch s HAE I a II. Prebiehali v období medzi 3.3. 2016 a 31.10.2019 v 43 centrách v USA, Kanade, Európe, Puerto Ricu a Jordánsku. LAN dostávalo 212 - 296 pacientov. Štúdia HELP 03 bola dvojito zaslepená a randomizovaná, trvala 26 týždňov kedy sa porovnával LAN s placebom (pomer pacientov s LAN k tým s placebom 84:41) a primárnym ukazovateľom bolo množstvo záchvatov HAE. Pacienti s LAN boli randomizovaní v dávkach: 150 mg 1x za 4 týždne, 300 mg 1x za 4 týždne a 300 mg 1x za 2 týždne (pomer 28:29:27). Na ňu naväzovala štúdia HELP 04, kam sa presunuli pacienti s HELP 03 a pridali sa ďalší do pokračujúcej jednoramennej štúdie, ktorej primárnym ukazovateľom bolo zistenie množstva pacientov s nežiadúcimi účinkami pri intervencii. Dávka bola jednotná a to 300 mg 1x za 2 týždne [7, 8].

Zhrnutie záverov HTA agentúr:

IQWiG nepublikoval odporúčania, v Nemecku je liečba hradenou. Ostatné agentúry (NICE, CADTH, HAS, SMC) LAN odporúčajú za špecifických podmienok. NICE odporúča hradiť pri ≥ 2 významných záchvatoch za týždeň 8 za sebou idúcich týždňov napriek perorálnej terapii, alebo ak perorálna terapia nie je vhodná. CADTH odporúča hradiť pri ≥ 3 záchvatoch za 4 týždne, ktoré vyžadujú akútnu liečbu. HAS zaraďuje terapiu do 2. línie ak je 1. línia neúčinná po 3-6 mesiacoch, alebo je netolerovaná. SMC odporúča hradiť v situáciách, kedy by bola indikovaná dlhodobá prevencia C1-INH.

Odporúčania HTA agentúr:

NICE: aktualizácia k 10/2019 [9]: Liečba je hradená na základe podmienok stanovených v zmluve o dohode („managed entry agreement“ MEA) v prevencii záchvatov HAE u pacientov vo veku ≥ 12 rokov, ktorí sú v NHS indikovaní na preventívnu liečbu C1-INH (to znamená, že majú ≥ 2 významné záchvaty za týždeň 8 za sebou idúcich týždňov napriek perorálnej terapii, alebo ak perorálna terapia pre nich nie je vhodná) za predpokladu užitia najnižšej možnej dávky LAN podľa SPC pokiaľ pacient dosiahne stav bez záchvatov.

- Populácia je výrazne užšia, ako v SPC (v SPC je indikácia pri ≥ 10 záchvatoch/rok).
- Neexistujú priame porovnania s orálnymi liekmi (androgénmi), teda nie je ani odôvodnenie ich nahradiť.
- Neexistuje priame porovnanie s C1-INH, ale nepriame porovnanie sieťovou network metaanalýzou (NMA, autorom je držiteľ registrácie) ukazuje na vyššiu účinnosť LAN.
- Ako najlepší komparátor bol identifikovaný C1-INH.
- Výsledky zo štúdie HELP 03 ukazujú na dobrý efekt oproti placebo aj v podskupine pacientov, ktorí majú ≥ 2 záchvaty/týždeň, ale týchto pacientov v nej bolo veľmi málo.
- Viacero parametrov v predloženej farmakoekonomickom modeli bolo upravených (cena komparátora, podiel pacientov, ktorí budú užívať LAN v najnižšom dávkovaní).

HAS: aktualizácia k 6/2019 [10]: Liečba je hrazenou v 2. línii v dlhodobej prevencii u pacientov s HEA vo veku ≥ 12 rokov, v prípade, že pacient netoleruje liečbu 1. línie, alebo jej efekt nie je dostatočný po 3 až 6 mesiacoch riadnej liečby. Dlhodobá preventívna liečba je indikovaná obzvlášť keď má pacient aspoň 1 závažný stav za mesiac, nepohodlie spojené s chorobou viac, ako 5 dní v mesiaci, angioedém hrtanu, alebo keď nie je v blízkosti dostupná liečba akútneho stavu. V 1. línii liečby je indikovaná kyselina tranexamová a u žien makroprogestogén, u mužov danazol.

- Zdá sa preukázaná účinnosť LAN oproti placebo v redukcii záchvatov v 26 týždňovom sledovaní.
- Chýbajú priame porovnania so súčasným štandardom liečby, nepriame porovnanie (NMA) explicitne pomenované, ako čisto pre výskumné účely, naznačujú lepší efekt LAN oproti C1 INH (Cynryze).
- Existuje obmedzené množstvo dôkazov o vplyvu na kvalitu života.
- Bezpečnostný profil sa zdá priaznivý, hoci bol sledovaný iba menej, ako 1 rok (v čase hodnotenia HAS).
- Spôsob podania podkožne je jednoduchší pre pacienta.

IQWiG: [11]: Nemá vyjadrenie. V dokumente G-BA sa vyjadrujú, že riziko bias v registračnej štúdii je nízke a preukázala efektívnosť LAN v redukcii množstva záchvatov.

SMC: aktualizácia k 11/2019 [12]: Liečba je hrazenou pre HAE I a II v situácii, kedy by bola zvažovaná dlhodobá prevencia C1-INH pokiaľ bude dohodnutá zľava.

- Táto populácia má vyššiu frekvenciu záchvatov, ako v registračnej štúdii.
- Štúdia HELP 03 naznačuje štatisticky významnú redukcii počtu záchvatov, jej trvanie 26 týždňov je pre celoživotnú chorobu nedostatočné na určenie, či je tento efekt LAN dlhodobý. Výsledky pokračujúcej štúdie HELP 04 naznačujú, že efekt liečby by mal pretrvávať.
- Neexistuje priame porovnanie s preventívnou terapiou C1-INH, ale držiteľ registrácie predložil NMA, ktorá porovnáva LAN a C1-INH Cinryze nepriamo s výsledkom, že je dominantná terapia LAN. Aplikovateľnosť tejto NMA pre posúdenie má limitácie pre rozdielnosť populácie v NMA a v podaní, a pre výraznú klinickú a metodologickú heterogenitu v oboch porovnávaných štúdiách (štúdia HELP 03 pre LAN a štúdia CHANGE pre C1-INH Cinryze). NMA nebola nezávislá, predložil ju držiteľ registrácie.
- Podávanie LAN je výrazne jednoduchšie a zvládne ho aj pacient sám, oproti podávaniu C1 INH infúziou 2x za týždeň.
- Podanie LAN a C1-INH zostáva v tej istej línii.

CADTH: aktualizácia k 1/2020 [13]: Liečba je hrazenou pre HAE I a II v prípade, že za 4 týždne má pacient najmenej 3 záchvaty vyžadujúce IV liečbu (podanie C1 INH). Po 3 mesiacoch sa prehodnotí efekt a potom každých 6 mesiacov. V prípade dobrého klinického priebehu (až bez záchvatového) je možné znížiť dávkovanie na 1x/4 týždne.

- K hrazeniu je nutná redukcia ceny o minimálne 59%, aby sa dosiahla hodnota získaného QALY na 50 000 CAD (cena balenia v Kanade je porovnateľná s tou v podaní na Slovensku).

Diskusia

- Registračná štúdia preukázala u pacientov s HAE typu I a II klinicky významnú redukcii počtu záchvatov AE oproti placebo. V Kanade a Škótsku bolo hrazenie zúžené na HAE typu I a II. V žiadosti na Slovensku nie je špecifikovaný typ HAE.
- Najvýraznejšiu redukcii počtu záchvatov bolo dosiahnutých pri dávkovaní 300 mg 1x za 2 týždne (redukcia počtu záchvatov na zhruba 1/8), výrazný efekt malo aj dávkovanie 300 mg 1x za 4 týždne (redukcia počtu záchvatov na zhruba 1/4) [7].
- Každá HTA agentúra, ktorá vydala odporúčanie zdefinovala cieľovú populáciu rozdielne, CADTH a hlavne NICE ju výrazne zúžila.
- Najlepším komparátorom sú C1 INH, s ktorými existuje iba nepriame porovnanie pomocou NMA (ukazujúce na dominanciu LAN), tá má však výrazné metodologické obmedzenia a jej autorom je držiteľ registrácie, preto ju nemožno považovať za nezávislú.
- Podkožné podávanie LAN 1x za 2, alebo 4 týždne je pre pacienta jednoduchšie, ako vnútro žilné podania C1-INH viazané na zdravotnícke pracovisko každé 3-4 dni.
- Väčšina agentúr považuje intervenciu za nákladovo efektívnu po zľave, jedine CADTH explicitne vyčíslilo potrebnú zľavu na 59% (pri porovnateľných vstupných cenách ako na Slovensku).
- V ČR rozhodnutie o úhrade zatiaľ nebolo vydané.

Zdroje:

- [1] Gavorník P, Gašpar Ľ, Dukát A. Nová klasifikácia, diagnóza a manažment angioedému. Odporúčania Angiologickej sekcie Slovenskej lekárskej komory (2013) Anestéziol. intenzívna med., 2013; 2(2): 71–76
<https://www.solen.sk/storage/file/article/1eda01c7faa57dcd99f6d5659e8228a7.pdf>
- [2] Hrubiško M, Jeseňák M., Hrubišková Národný register hereditárneho angioedému (HAE) v Slovenskej republike, Monitor SLS 3-4/2018: 33
Ondrušová M., Maronová M., Suchanský M.: Kvantifikácia veľkosti celkovej populácie pacientov s hereditárnym angioedémom v SR. abstrakt [online, citované dňa 30.9.2020]
<https://www.pharmin.sk/sk/publikacie/kvantifikacia-velkosti-celkovej-populacie-pacientov-s-hereditarnym-angioedemom-v-sr/>
- [3] Krčmová, I. Hereditárni angioedém – trendy v lečbĕ. Interní Med. 2017; 19(3): 131–137.
<https://www.internimedica.cz/pdfs/int/2017/03/06.pdf>
- [4] SPC lieku Takhzyro https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/takhzyro-epar-product-information_en.pdf
- [5] Maurer, M., Magerl, M., Ansotegui, I. et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. *World Allergy Organ J* 11, 5 (2018).
<https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-017-0180-1>
- [6] ŠÚKL, SPC liekov (Anargil, Berinert, Cinryze, Exacyl) <http://www.sukl.sk/>
- [7] Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, et al.; HELP Investigators. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Nov 27;320(20):2108-2121. doi: 10.1001/jama.2018.16773. Erratum in: *JAMA*. 2019 Apr 23;321(16):1636.
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02586805?term=lanadelumab&rank=1&draw=2&rank=2>
- [8] Riedl MA, Bernstein JA, Craig T, et al. An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema: design of the HELP study extension. *Clin Transl Allergy*. 2017 Oct 6;7:36. doi: 10.1186/s13601-017-0172-9. eCollection 2017.
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02741596?term=NCT02741596&draw=2&rank=1>

Zdroje odporúčaní zahraničných HTA agentúr:

- [9] National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019 Lanadelumab for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema, Anglicko <https://www.nice.org.uk/guidance/ta606>
- [10] Haute Autorité de santé (HAS) 2019 Takhzyro (lanadelumab), Francúzsko https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17546_TAKHZYRO_PIC_INS_Avis3_CT17546.pdf
- [11] Gemeinsamer - Bundesausschuss (G-BA) 2019 Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lanadelumab (Hereditäres Angioödem) Nemecko
https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2915/2019-02-01_Nutzenbewertung-G-BA_Lanadelumab-D-420.pdf
- [12] Scottish Medicines Consortium (SMC) 2019; Medicines advice: nusinersen (Takhzyro); Škótsko,
<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4947/lanadelumab-takhzyro-final-november-2019-for-website.pdf>
- [13] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2020; Drug reimbursement review: Lanadelumab; Kanada https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0618%20Takhzyro%20-%2020DEC%20Final%20Recommendation%20November%2022%2C%202019_for%20posting.pdf